

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 298/2018**

uzatvorená v zmysle § 2 ods. 1 písm. a) v spojení s § 5 ods. 4 zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov a § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka (ďalej len „zmluva“)

**Článok I
Zmluvné strany**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Sídlo: Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37

Štatutárny orgán: ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:

(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Univerzita Komenského, Lekárska fakulta

Sídlo: Šafárikovo námestie 6, P.O. BOX 440,814 99 Bratislava 1

Štatutárny orgán: dekan

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa:

zodpovedná riešiteľka

(ďalej len „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenia verejnej výzvy poskytovateľom, uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR, na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja bol predložený projekt s názvom: **Inovatívne vyšetrovacie metódy v diagnostike skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii**, v prioritnom okruhu a v podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2018 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2018/36-LFUK-10** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).
3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške 233 791,76 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 70 141,76 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 163 650,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).

6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku, na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom prijímateľa písomnou formou.
3. Platby od poskytovateľa na realizáciu projektu prijíma prijímateľ.
4. Prijímateľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu. Ak prijímateľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nemôže z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Prijímateľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje prijímateľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie prijímateľovi.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy oboma zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa.
3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na podporu výskumu a vývoja si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t.j. zmena celkového a podrobného rozpočtu.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva SR (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.
7. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.

8. Správy, ktoré predkladá prijímateľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela prijímateľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:

- a) schválenie správ,
- b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
- c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
- d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie oponentského konania.

Lehota 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ môže byť v špecifických prípadoch predĺžená. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má prijímateľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti prijímateľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.

10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.

11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.

12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je prijímateľ povinný viesť na bežnom účte prijímateľa, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si prijímateľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy prijímateľ. Prijímateľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa účtu prijímateľa, s výnimkou účtovných obrátov na účte prijímateľa, o ktorých bude prijímateľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.

13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je prijímateľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu.

14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a prijímateľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v článku I. tejto zmluvy spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov.

Článok V

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. II bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.
4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
6. Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.
7. Prijímateľ sa zaväzuje, že:
 - a) žiadne osoby uvedené v *Projektovom formulári* a v *Opisnom formulári projektu tejto zmluvy* (s výnimkou osôb financovaných z vlastných zdrojov prijímateľa) v súčasnosti nie sú, v čase predkladania projektu ani v období 6 mesiacov pred predložením projektu neboli s prijímateľom v žiadnom pracovnom pomere,
 - b) všetky údaje uvedené v tejto zmluve sú v súlade s prílohou č. 1 a s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit

podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky požadované informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..

2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 kalendárnych dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu v súlade s čl. IV bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná priebežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.
7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

8. Priebežné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VIII bodom 2 a 3.
9. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnenne použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c)) a vykonanej kontroly.

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:
 - a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky do 20%,
 - b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených

na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky o viac ako 20%,

- c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
 - d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa.
3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.

8. Prijímateľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 kalendárnych dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným oboma zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.
10. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
11. V prípade zmien podľa bodu 9 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VIII

Správy, publicita

1. Prijímateľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá prijímateľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) na adresu poskytovateľa, uvedenú v čl. I tejto zmluvy. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou
 - kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,

- potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. IV bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
- správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - odovzdanie riešenia projektu,
 - odborné zhodnotenie projektu.
4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:
- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
 - čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedený v čl. I.
5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: *„Táto práca bola podporovaná*

Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/36-LFUK-10.“ V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: *„This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2018/36-LFUK-10“*, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Prijímateľ je povinný pripraviť finančné vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Prijímateľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom prijímateľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že prijímateľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať prijímateľovi dotácie.
5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov

spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán prijímateľa.

6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárení, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že prijímateľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.

Článok X

Sankcie

1. V prípade, že prijímateľ poruší finančnú disciplínu v zmysle § 31 ods. 1 zákona č. 523/2004 Z. z. je povinný odvieť finančné prostriedky vo výške porušenia finančnej disciplíny, penále a pokutu podľa § 31 ods. 3 až 6 zákona č. 523/ 2004 Z. z.
2. Štatutárny orgán prijímateľa je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s realizáciou projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Ak zistí, porušenia tejto zmluvy, predpisov o hospodárení s majetkom štátu, alebo porušenie finančnej disciplíny v zmysle zákona č. 523/2004 Z. z. pozastaví realizáciu platieb a bezodkladne písomne informuje o tejto skutočnosti poskytovateľa.
3. V prípade, ak prijímateľ nesplní niektorú z povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutej dotácie. Výpovedná lehota je určená na 30 kalendárnych dní a začína plynúť od prvého dňa nasledujúceho mesiaca po doručení písomného odstúpenia od zmluvy druhej zmluvnej strane,
 - b) pozastaviť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou na obdobie stanovené poskytovateľom. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov udelených poskytovateľom po doručení písomného oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o ukončení tohto pozastavenia,
 - c) ukončiť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po doručení písomného oznámenia o ukončení financovania sa považuje za neoprávnené.

Uvedené práva nadobúdajú účinnosť dňom doručenia písomného oznámenia prijímateľovi s výnimkou písm. a).

Prijímateľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 kalendárnych dní od vypovedania zmluvy (písm. a)) alebo ukončenia financovania

projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c)) na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy.

4. V prípade neúčelného, ne hospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa uvedeného v čl. I v lehote stanovenej oznámením.

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

1. Prijímateľ môže odstúpiť od zmluvy zaslaním písomnej žiadosti poskytovateľovi 60 kalendárnych dní pred dňom nadobudnutia účinnosti tejto žiadosti s uvedením dôvodov. V prípade akceptácie tejto žiadosti poskytovateľom a v súlade s bodom 2 tohto článku, poskytovateľ:
 - a) vyzve prijímateľa na realizáciu oponentského konania a ďalej sa postupuje v zmysle čl. VI bodu 2 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu,
 - b) zrealizuje fyzickú kontrolu projektu v súlade s čl. VI bodom 1 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu.
2. Pred riadnym splnením záväzkov podľa tejto zmluvy, t. j. pred skončením jej platnosti, môže poskytovateľ odstúpiť od zmluvy a prijímateľ je povinný do 30 dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení prijímateľa.

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase druhej zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom v znení neskorších predpisov, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení zákona č. 402/2002 Z. z., zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch

v znení zákona č. 344/2004 Z. z. a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú do súladu s platnými právnymi predpismi, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.

4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.
5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmieru.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.
8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. II bodu 5 tejto zmluvy.
4. Každá zo zmluvných strán sa zaväzuje písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v čl. I tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu oboch zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.
Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.

6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v štyroch rovnocenných exemplároch, pričom jeden originál ostáva u prijímateľa a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
8. Neoddeliteľnou súčasťou zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (*Projektový formulár a Opisný formulár projektu*)
Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (*Celkový a podrobný rozpočet projektu*)
9. Počas realizácie projektu sa zmluvné strany riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi a ostatnými predpismi vzťahujúcimi sa k tejto zmluve, ktorými sú najmä: zákon č. 525/2010 Z. z., zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, Občiansky zákonník, zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 438/2015 Z. z., zákon č. 523/2004 Z. z., zákon č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení v neskorších predpisov, zákon o štátnom rozpočte na príslušný rozpočtový rok.
10. Poskytovateľ si vyhradzuje právo znížiť výšku dotácie z dôvodu nedostatku finančných prostriedkov v rozpočte v súvislosti s viazaním výdavkov štátneho rozpočtu, o čom písomne upovedomí prijímateľa. V takomto prípade poskytovateľ nezodpovedá prijímateľovi za vzniknuté výdavky, prípadne škody.
11. Zmluvné strany vyhlasujú, že ich spôsobilosť a voľnosť uzavrieť túto zmluvu, ako aj spôsobilosť k súvisiacim právnym úkonom nie sú žiadnym spôsobom obmedzené alebo vylúčené. Zmluvné strany si zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.
12. Prijemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v tejto zmluve, vrátane jej príloh, sú úplné, pravdivé, presné a poskytnuté dobrovoľne.

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

dekan

poskytovateľ

prijímateľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/36-LFUK-10
	Project ID	
02	Názov projektu	Inovatívne vyšetrovacie metódy v diagnostike skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii
	Project Title	<i>Innovative Investigational Methods in the Diagnosis of Skeletal Dysplasia and Premature Osteoporosis in the Pediatric Population</i>
03	Akronym projektu	OSTEOPED
	Acronym of the Project	OSTEOPED
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	<i>Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny</i>
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	<i>Innovative diagnostic and therapeutic procedures and personalized / precision medicine products</i>
05	Súhrnná informácia o projekte	Predkladaný projekt OSTEOPED má ambíciu riešiť aktuálne problémy pediatrie - zaviesť inovatívnu diagnostiku najčastejších vrodených (skeletálne dysplázie) a získaných (predčasná osteoporóza) ochorení skeletu v detskom veku v rizikových skupinách detí (nádorové ochorenia, zápalové ochorenia čreva, reumatologické ochorenia, chronické nefropatie, zriedkavé dedičné metabolické choroby, mentálna anorexia). Praktickým prínosom projektu bude dostupnosť molekulárno- genetického vyšetrenia metódou NG u detí so skeletálnymi dyspláziami na Slovensku. Identifikácia genetického defektu je dôležitá pre presnú klasifikáciu, určenie miery genetického rizika, personalizovaný manažment a prenatálnu diagnostiku. V oblasti predčasnej osteoporózy vypracujeme diagnostický a terapeutický postup formou metodického usmernenia MZ SR s implementáciou špecifických biomarkerov kostného obratu a merania denzity kostného minerálu (vrátane novorodeneckého veku). Klinická aplikácia inovatívnych diagnostických metód na predikciu porúch a monitorovania kostného zdravia v pediatrickej populácii môže zabrániť trvalému poškodeniu skeletu a zásadne ovplyvní preventívne stratégie zamerané na zvýšenie kvality verejného zdravia.
	Lay Summary	The OSTEOPED research project has the ambition to solve the current pediatric problems - to introduce innovative diagnostics of the most common congenital (skeletal dysplasia) and acquired (premature osteoporosis) childhood skeletal disorders in children at high risk (cancer, inflammatory bowel diseases, rheumatoid diseases, chronic nephropathies, rare hereditary metabolic diseases, mental anorexia). The practical benefits of the project will be the availability of molecular genetic testing by the NGS method in children with skeletal dysplasias in Slovakia. Identification of genetic defect is important for accurate classification, genetic risk measurement, personalized management, and prenatal diagnostics. In the area of premature osteoporosis, we develop a diagnostic and therapeutic algorithm in

		the form of a methodological guidance of the Ministry of Health of the Slovak Republic with the implementation of both the specific biomarkers of bone turnover and bone mineral density measurements (including neonatal age). The clinical application of innovative diagnostic methods to predict disturbances and to monitor bone health in the pediatric population can prevent permanent damage to the skeleton and will fundamentally affect preventive strategies to improve the quality of public health.
06	Ciele navrhovaného projektu	Hlavným cieľom projektu <i>OSTEOPED</i> je implementovať inovatívne vyšetrovacie metódy do diagnostiky skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii. Konkrétne ciele: 1. Etablovať denzitometrické vyšetrenie dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) do štandardných diagnostických a terapeutických protokolov v rizikovej skupine detí s metabolickými osteopatiami (ortopedické a reumatologické choroby, chronické nefropatie, mentálna anorexia, onkologické ochorenia, genetické choroby a dedičné metabolické poruchy, zápalové ochorenia čreva, endokrinopatie a ďalšie). 2. Implementovať metódu sekvenovania novej generácie (NGS) do molekulovo-genetickej diagnostiky skeletálnych dysplázií. Zriadiť DNA banku pre deti s najčastejšími skeletálnymi dyspláziami. Súčasťou tejto banky bude podrobná klinická a röntgenologická dokumentácia pacienta. 3. Navrhnuť odporúčania na vyšetrenie senzitívnych kostných markerov v rizikovej skupine detskej populácie vrátane nových markerov kostného obratu na detekciu včasných subklinických zmien skeletu (FGF-21) 4. Vypracovať preventívne postupy u detí so subklinickou metabolickou osteopatiou.
	Objectives of the Proposed Project	The main objective of the OSTEOPED project is to implement innovative investigation methods for the diagnosis of skeletal dysplasia and premature osteoporosis in the pediatric population. Specific objectives: 1. Establish DXA in standard diagnostic and therapeutic protocols in a high-risk group of children with metabolic osteopathies (orthopedic and rheumatologic diseases, chronic nephropathy, mental anorexia, oncological diseases, genetic diseases and heritable metabolic disorders, inflammatory bowel disease, endocrinopathy and others). 2. Implement the new generation (NGS) sequencing method into molecular-genetic diagnostics of skeletal dysplasia. Set up a DNA bank for children with the most common skeletal dysplasias. This bank will include detailed clinical and X-ray documentation for the patient. 3. Adopt recommendations for the screening of sensitive bone markers in the risky group of the pediatric population, including new bone turnover markers to detect early subclinical skeletal changes (FGF-21) 4. Prepare preventive procedures in children with subclinical metabolic osteopathy.
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	12/2018
08	Koniec riešenia projektu	3/2021
	End of the Project	3/2021

09	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta
	Applicant	Comenius University in Bratislava, Faculty of Medicine in Bratislava
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	163 650,00
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	70 141,76
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	233 791,76
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave – Lekárska fakulta
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava – Faculty of Medicine in Bratislava
02	Skrátený názov	UK
	Abbreviation	CUB
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Šafárikovo námestie 6, 814 99 Bratislava
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejná vysoká škola
	Legal form of the Organization	Public Collage /Univesity/
06	Sektor	sektor vysokých škôl
	Sector	University sector
07	Platca DPH	Áno / Yes
	VAT	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	

	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
11	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	prednostka Detskej kliniky LFUK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave /NÚDCH/
	Funkcion; Position	Head of the Department of Pediatrics of the National Institute of Pediatric Diseases in Bratislava
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave / Lekárska fakulta UK Comenius University in Bratislava / Faculty Of Medicine CU
	Address	Šafárikovo námestie 6, 818 06 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	vysokoškolské, odbor všeobecné lekárstvo
	The highest achieved education	Faculty of Medicine
06	Odborná špecializácia	odbor pediatrie, nefrológia
	Professional Specialisation	pediatrics, nephrology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	ADC01 Bonthuis, Marjolein - Busutti, Marco - van Stralen, Karlijn J. [KAUT] - Jager, Kitty J. - Baiko, Sergey - Bakaloglu, Sevcan - Battelino, Nina - Gaydarova, Maria - Gianoglio, Bruno - Parvex, Paloma - Gomes, Clara - Heaf, James G. - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Kuzmanovska, Dafina - Molchanova, Maria S. - Pankratenko, Tatiana E. - Papachristou, Fotios - Reusz, György - Sanahuja, Maria José - Shroff, Rukshana - Groothoff, Jaap W. - Schaefer, Franz - Verrina, Enrico: Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: A European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry Study Lit.: 36 záz.; In: Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - Vol. 10, No. 5 (2015), s. 767-775. - ISSN 1555-9041; Registrované v: wos; Registrované v: scopus; Indikátor časopisu: IF (JCR) 2015=4,657 Mineral metabolism in European women living with a kidney transplant: European Society for Pediatric Nephrology / European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Study Lit.: 36 zzn.; In: Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - Vol. 10, No. 5 (2015), p. 767-775. - ISSN 1555-9041; Registered in: wos; Registered in: scopus; Journal Indicator: IF (JCR) 2015 = 4.657 Ohlasy / Responses (5): [o1] 2015 Baia, L.C. - Heilberg, I.P. - Navis, G. - De Borst, M.H.: Nature Reviews Nephrology, vol. 11, no. 11, 2015, s. 656-666 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Seifert, M.E. - Hruska, K.A.: Transplantation, vol. 100, no. 3, 2016, s. 497-505 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Chen, A. - Lin, J.J. - South, A.M.: Pediatric renal transplantation. In: Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration: Kidney Transplantation in the Regenerative Medicine Era. Amsterdam : Elsevier, 2017, s. 159-184 -SCOPUS [o1] 2017 Borchert-Mörlins, B. - Thurn, D. - Schmidt, B.M.W. - Büscher, A.K. - Oh, J. - Kier, T. - Bauer, E. - Baig, S. - Kanzelmeyer, N. - Kemper, M.J. - Büscher, R. - Melk, A.: Pediatric Nephrology, vol. 32, no. 11, 2017, s. 2143-2154 - SCI; SCOPUS [o1] 2018 Dangardt, F. - Charakida, M. - Chiesa, S. - Bhowruth, D. - Rapala, A. - Thurn, D. - Schaefer, F. - Deanfield, J. - Shroff, R.: Plos One, vol. 13, no. 6 2018, art. no. e0198547 - SCI
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	ADC02 Bonthuis, Marjolein - van Stralen, Karlijn - Jager, Kitty J. - Baiko, Sergey - Jahnukainen, Timo - Laube, Guido F. - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Seeman, Tomáš - Tyerman, Kay - Ulinski, Tim - Groothoff, Jaap W. - Schaefer, Franz - Verrina, Enrico: Dyslipidémia u detí na náhradu obličiek ; Lit.: 58 záz.; In: Nephrology Dialysis Transplantation. - Vol. 29, No. 3 (2014), s. 594-603. - ISSN 0931-0509; Registrované v: wos; Registrované v: scopus; Indikátor

	časopisu: IF (JCR) 2014=3,577 Registered in: wos; Registered in: scopus; Journal Indicator: IF (JCR) 2014 = 3,577 Ohlasy / Responses (5): [o1] 2014 Tainio, J. - Qvist, E. - Hölttä, T. - Pakarinen, M. - Jahnukainen, T. - Jalanko, H.: Transplant International, vol. 27, no. 6, 2014, s. 583-592 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Haasova, M. - Snowsill, T. - Jones-Hughes, T. - Crathorne, L. - Cooper, C. - Varley-Campbell, J. - Mujica-Mota, R. - Coelho, H. - Huxley, N. - Lowe, J. - Dudley, J. - Marks, S. - Hyde, C. - Bond, M. - Anderson, R.: Health Technology Assessment, vol. 20, no. 61, 2016, s. 1-323 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Lin, Y.C. - Lin, Y.C. - Chen, H.H. - Chen, T.W. - Hsu, C.C. - Peng, C.C. - Wu, M.S.: Lipids in Health and Disease, vol. 15, no. 1, 2016, art. no. 211 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Habbig, S. - Volland, R. - Krupka, K. - Querfeld, U. - Dello Strologo, L. - Noyan, A. - Yalcinkaya, F. - Topaloglu, R. - Webb, N.J.A. - Kemper, M.J. - Pape, L. - Bald, M. - Kranz, B. - Taylan, C. - Höcker, B. - Tönshoff, B. - Weber, L.T.: Pediatric Transplantation, vol. 21, no. 3, 2017, art. no. e12914 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Sethna, C.B. - Merchant, K. - Reyes, A.: Seminars in Nephrology, vol. 38, no. 3, 2018, s. 298-313 - SCI ADC03 Celec, Peter [KAUT] [UKOLFUMB] - Tóthová, Ľubomíra [UKOLFUMB] - Šebeková, Katarína [UKOLFUMB] - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Boor, Peter [UKOLFUMB]: Salivary markers of kidney function - Potentials and limitations; Lit.: 122 záz.n.; In: Clinica Chimica Acta. - Vol. 453 (2016), s. 28-37. - ISSN 0009-8981; Registrované v: wos; Registrované v: scopus; Indikátor časopisu: IF (JCR) 2016=2,873 Lit.: 122 notes; In: Chimica Acta Clinic. - Vol. 453 (2016), p. 28-37. - ISSN 0009-8981; Registered in: wos; Registered in: scopus; Journal Indicator: IF (JCR) 2016 = 2,873 Ohlasy / Responses (3): [o1] 2016 Chen, W. - Laiho, S. - Vaitinen, O. - Halonen, L. - Ortiz, F. - Forsblom, C. - Groop, P.H. - Lehto, M. - Metsäla, M.: Journal of Breath Research, vol. 10, no. 3, 2016, art. no. 036011 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Kong, J. - Li, Z. - Zhang, H. - Gao, X.D. - Nakanishi, H.: Bioengineered, vol. 8, no. 4, 2017, s. 411-419 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Pham, T.A.V.: Acta Odontologica Scandinavica, vol. 75, no. 8, 2017, s. 551-556 - SCI ; SCOPUS ADC04 Čížmariková, Martina [KAUT] (50%) - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] (30%) - Klimčáková, Lucia (8%) - Habalová, Viera (7%) - Böör, Andrej (1%) - Mojžiš, Ján (2%) - Mirossay, Ladislav (2%): MDR1 polymorphisms and idiopathic nephrotic syndrome in Slovak children: Preliminary results; Lit.: 37 záz.n.; In: Medical Science Monitor. - Vol. 21 (2015), s. 59-68. - ISSN 1234-1010; Registrované v: wos Registrované v: scopus; Indikátor časopisu: IF (JCR) 2015=1,405 Ohlasy / Responses (14): [o1] 2015 Cuzzoni, E. - De Iudicibus, S. - Franca, R. - Stocco, G. - Lucafo, M. - Pelin, M. - Favretto, D. - Pasini, A. - Montini, G. - Decorti, G.: Pharmacogenomics, vol. 16, no. 14, 2015, s. 1631-1648 - SCI ; SCOPUS [o1] 2015 Milošević, D. - Batinić, D. - Potkonjak, A.M. - Božina, N.: Paediatrica Croatica, vol. 59, 2015, s. 55-59 - SCOPUS [o1] 2016 Suvanto, M. - Jahnukainen, T. - Kestilla, M. - Jalanko, H.: International Journal of Nephrology, vol. 2016, 2016, art. no. 1417456 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Gbandi, E. - Goulas, A. - Sevastianos, V. - Hadziyannis, S. - Panderi, A. - Koskinas, J. - Papatheodoridis, G. - Vasiliadis, T. - Agapakis, D. - Protopoulos, A. - Ioannidou, P. - Zacharakis, G. - Sinakos, E. - Koutsounas, S. - Germanidis, G.: Pharmacological Reports, vol. 68, no. 2, 2016, s. 476-482 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Mohebbati, R. - Shafei, M.N. - Soukhtanloo, M. - Roshan, N.M. - Rad, A.K. - Anaeigoudari, A. - Hosseinian, S. - Karimi, S. - Beheshti, F.: Avicenna Journal of Phytomedicine, vol. 6, no. 1, 2016, s. 86-94 - SCI [o1] 2016 Badr, H.S. - El-Hawy, M.A. - Helwa, M.A.: Indian Journal of Pediatrics, vol. 83, no. 11, 2016, s. 1222-1226 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Wang, Z. - Wang, Y. - Sui, A. - Dong, Y.: National Medical Journal of China, vol. 96, no. 47, 2016, s. 3819-3824 - SCOPUS [o1] 2017 Moussa, A. - Mabrouk, S. - Hamdouni, H. - Ajmi, M. - Tifha, M. - Omezzine, A. - Abroug, S. - Bouslama, A.: Clinical Laboratory, vol. 63, no. 7-8, 2017, s. 1233-1242 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Ganesan, A. - Mini, J.S. - Arvind Selvin, K.R. - Padmaraj, R. - Anandan, B. - Sambantham, S. - Balakrishnan, D. - Sundaram, A. - Krishnakumar, S. - Valarmathi, S. - Geethalakshmi, S. - Venkataraman, P.: Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, vol. 10, no. 2, 2017, s. 418-422 - SCOPUS [o1] 2017 Song, Q.Q. - Xie, W.Y. - Tang, Y.J. - Zhang, J. - Liu, J.: Pharmacogenomics, vol. 18, no. 3, 2017, s. 293-316 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Safan, M.A. - Elhelbawy, N.G. - Midan, D.A. - Khader, H.F.: British Journal of Biomedical Science, vol. 74, no. 1, 2017, s. 36-41 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Han, S.S. - Xu, Y.Q. - Lu, Y. - Gu, X.C. - Wang, Y.: Medicine (United States), vol. 96, no. 24, 2017, art. no. e7191 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Swierczewska, M. - Ostalska-Nowicka, D. - Zaorska, K. - Nowicki, M.: Postepy Biologii Komorki, vol. 44, no. 1, 2017, s. 33-55 - SCI [o1] 2018 Moussa, A. - Hamdouni, H. - Omezzine, A. - Bouslama, A.: Clinical Laboratory, vol. 64, no. 1-2, 2018, s. 222-223 - SCI ; SCOPUS
--	---

	ADC05 Gee, Heon Yung - Zhang, Fujian - Ashraf, Shazia - Kohl, Stefan - Sadowski, Carolin E. - Vega-Warner, Virginia - Zhou, Weibin - Lovric, Svjetlana - Fang, Humphrey - Nettleton, Margaret - Zhu, Jun-yi - Hoefele, Julia - Weber, Lutz T. - Podracká, Ludmila [UKOLF1DK] - Böör, Andrej - Fehrenbach, Henry - Innis, Jeffrey, W. - Washvurn, Joseph - Levy, Shawn - Lifton, Richard P. - Otto, Edgar A. - Han, Zhe - Hildebrandt, Friedhelm [KAUT]: KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome - Heon Yung Gee and Fujian Zhang contributed equally to this work; Lit.: 36 záz.n.; In: Journal of Clinical Investigation. - Vol. 125, No. 6 (2015), s. 2375-2384. - ISSN 0021-9738 Registrované v: wos; Registrované v: scopus; Indikátor časopisu: IF (JCR) 2015=12,575 Ohlasy / Responses (43): [o1] 2015 Guaragna, M.S. - Lutaif, A.C.G.B. - Piveta, C.S.C. - Souza, M.L. - Henriques, T.B. - Maciel-Guerra, A.T. - Belangero, V.M.S. - Guerra-Junior, G. - De Mello, M.P.: BMC Medical Genetics, vol. 16, no. 1, 2015, art. no. 88 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Reiser, J. - Altintas, M.M.: F1000Research, vol. 5, 2016, art. no. 114 - SCOPUS [o1] 2016 Saleem, M.A. - Kobayashi, Y: F1000Research, vol. 5, 2016, art. no. F1000 Faculty Rev-412 - SCOPUS [o1] 2016 Yu, H. - Artomov, M. - Brähler, S. - Stander, M.C. - Shamsan, G. - Sampson, M.G. - White, J.M.a, Kretzler, M. - Miner, J.H. - Jain, S. - Winkler, C.A. - Mitra, R.D. - Kopp, J.B. - Daly, M.J. - Shaw, A.S: Journal of Clinical Investigation, vol. 126, no. 3, 2016, s. 1067-1078 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Rinschen, M.M. - Bharill, P. - Wu, X. - Kohli, P. - Reinert, M.J. - Kretz, O. - Saez, I. - Schermer, B. - Höhne, M. - Bartram, M. - Aravamudhan, S. - Brooks, B. - Vilchez, D. - Huber, T.B. - Müller, R.-U.- Krüger, M. - Benzing, T.: Human Molecular Genetics, vol. 25, no. 7, 2016, s. 1328-1344 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Hensley, M.R. - Cui, Z. - Chua, R.F.M. - Simpson, S. - Shammas, N.L. - Yang, J.Y. - Leung, Y.F. - Zhang, G.: Scientific Reports, vol. 6, 2016, art. no. 27813 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Hudson, C.A. - McArdle, C.A. - Bernal, A.L.: Molecular Human Reproduction, vol. 22, no. 7, 2016, s. 512-525 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Bouchet, B.P. - Gough, R.E. - Ammon, Y.C. - van de Willige, D. - Post, H. - Jacquemet, G. - Maarten Altelaar, A.F. - Heck, A.J.R. - Goult, B.T. - Akhmanova, A.: eLife, vol. 5, 2016, s. e18124 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Sun, Z. - Tseng, H.Y. - Tan, S. - Senger, F. - Kurazawa, L. - Dedden, D. - Mizun, N. - Wasik, A.A. - Thery, M. - Dunn, A.R. - Fessler, R.: Nature Cell Biology, vol. 18, no. 9, 2016, s. 941-953 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Perico, L. - Conti, S. - Benigni, A. - Remuzzi, G.: Nature Reviews Nephrology, vol. 12, no. 11, 2016, s. 692-710 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Sun, Z. - Guo, S.S. - Fässler, R.: Journal of Cell Biology, vol. 215, no. 4, 2016, s. 445-456 - SCI ; SCOPUS [o3] 2016 Ganesello, L. - Ceol, M. - Priante, G. - Anglani, F. - Del Prete, D.: Proteins lost and found: not only a tubular matter. In: Journal of Clinical Nephrology & Kidney Diseases, vol. 1, no. 1, 2016, art. no. 1002 [o1] 2017 Karp, A.M. - Gbadegesin, R.A.: Pediatric Nephrology, vol. 32, no. 9, 2017, s. 1481-1488 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Bierzynska, A. - McCarthy, H.J. - Soderquest, K. - Sen, E.S. - Colby, E. - Ding, W.Y. - Nabhan, M.M. - Kerecuk, L. - Hegde, S. - Hughes, D. - Marks, S. - Feather, S. - Jones, C. - Webb, N.J.A. - Ognjanovic, M. - Christian, M. - Gilbert, R.D. - Sinha, M.D. - Lord, G.M. - Simpson, M. - Koziell, A.B. - Welsh, G.I. - Saleem, M.A.: Kidney International, vol. 91, no. 4, 2017, s. 937-947 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Fahey, M.C. - MacLennan, A.H. - Kretzschmar, D. - Gecz, J. - Kruer, M.C.: Developmental Medicine and Child Neurology, vol. 59, no. 5, 2017, s. 462-469 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Ren, W. - Hou, X. - Wang, Y. - Badgery, W. - Li, X. - Ding, Y. - Guo, H. - Wu, Z. - Hu, N. - Kong, L. - Chang, C. - Jiang, C. - Zhang, J.: Proteome Science, vol. 15, no. 1, 2017, art. no. 2 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Saleem, M. - Bierzynska, A.: F1000Research, vol. 6, 2017, art. no. 121 - SCOPUS [o1] 2017 Helmstädter, M. - Simons, M.: Cell and Tissue Research, vol. 369, no. 1, 2017, s. 119-126 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Gautam, N.K. - Verma, P. - Tapadia, M.G.: Drosophila Malpighian tubules: A model for understanding kidney development, function, and disease. In: Results and Problems in Cell Differentiation, vol. 60, 2017, s. 3-25 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Bierzynska, A. - Soderquest, K. - Dean, P. - Colby, E. - Rollason, R. - Jones, C. - Inward, C.D. - McCarthy, H.J. - Simpson, M.A. - Lord, G.M. - Williams, M. - Welsh, G.I. - Koziell, A.B. - Saleem, M.A.: Journal of the American Society of Nephrology, vol. 28, no. 5, 2017, s. 1614-1621 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Guaragna, M.S. - Lutaif, A.C.G.B. - Maciel-Guerra, A.T. - Belangero, V.M.S. - Guerra-Junior, G. - De Mello, M.P.: BioMed Research International, vol. 2017, 2017, art. no. 7518789 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Afshari, N.A. - Igo, R.P. - Morris, N.J. - Stambolian, D. - Sharma, S. - Pulagam, V.L. - Dunn, S. - Stamler, J.F. - Truitt, B.J. - Rimmier, J. - Kuot, A. - Croasdale, C.R. - Qin, X. - Burdon, K.P. - Riazuddin, S.A. - Mills, R. - Klebe, S. - Minear,
--	--

	M.A. - Zhao, J. - Balajonda, E. - Rosenwasser, G.O. - Baratz, K.H. - Mootha, V.V. - Patel, S.V. - Gregory, S.G. - Bailey-Wilson, J.E. - Price, M.O. - Price, F.W. - Craig, J.E. - Fingert, J.H. - Gottsch, J.D. - Aldave, A.J. - Klintworth, G.K. - Lass, J.H. - Li, Y.J. - Iyengar, S.K.: Nature Communications, vol. 8, 2017, art. no. 14898 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Assady, S. - Wanner, N. - Skorecki, K.L. - Huber, T.B.: Journal of the American Society of Nephrology, vol. 28, no. 6, 2017, s. 1707-1715 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Büscher, A.K. - Weber, S.: Nephrologie, vol. 12, no. 4, 2017, s. 241-247 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Endlich, K. - Kliewe, F. - Endlich, N.: Pflugers Archiv European Journal of Physiology, vol. 469, no. 7-8, 2017, s. 937-949 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Schell, C. - Huber, T.B.: Journal of the American Society of Nephrology, vol. 28, no. 11, 2017, s. 3166-3174 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Lu, Y. - Ye, Y. - Bao, W. - Yang, Q. - Wang, J. - Liu, Z. - Shi, S.: Kidney International, vol. 92, no. 5, 2017, s. 1119-1129 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Nourbakhsh, N. - Mak, R.H.: Pediatric Health Medicine and Therapeutics, vol. 8, 2017, s. 29-37 - SCI [o1] 2017 Wenderfer, S.E. - Gaut, J.P.: Advances in Chronic Kidney Disease, vol. 24, no. 6, 2017, s. 364-371 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Sen, E.S. - Dean, P. - Yarram-Smith, L. - Bierzynska, A. - Woodward, G. - Buxton, C. - Dennis, G. - Welsh, G.I. - Williams, M. - Saleem, M.A.: Journal of Medical Genetics, vol. 54, no. 12, 2017, s. 795-804 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Sun, Y. - Guo, C. - Ma, P. - Lai, Y.M. - Yang, F. - Cai, J. - Cheng, Z.H. - Zhang, K. - Liu, Z.Z. - Tian, Y.T. - Sheng, Y. - Tian, R.J. - Deng, Y. - Xiao, G.Z. - Wu, C.Y.: Journal of the American Society of Nephrology, vol. 28, no.12, 2017, s. 3545-3562 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Helmstadter, M. - Huber, T.B. - Hermle, T.: Frontiers in Pediatrics, vol. 5, 2017, art. no. 262 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Weng, Z.F. - Shang, Y. - Yao, D.Q. - Zhu, J.W. - Zhang, R.G.: Journal of Biological Chemistry, vol. 293, no. 1, 2018, s. 215-225 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Guo, Q. - Liao, S.H. - Zhu, Z.L. - Li, Y. - Li, F.D. - Xu, C.: Journal of Biological Chemistry, vol. 293, no. 2, 2018, s. 557-566 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Boucanova, F. - Maia, A.F. - Cruz, A. - Millar, V. - Pinto, I.M. - Relvas, J.B. - Domingues, H.S.: Journal of Neuroscience Methods, vol. 294, 2018, s. 122-125 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Pan, W.F. - Sun, K. - Tang, K. - Xiao, Q.P. - Ma, C.X. - Yu, C. - Wei, Z.Y.: Journal of Biological Chemistry, vol. 293, no. 6, 2018, s. 1944-1956 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Cil, O. - Perwad, F.: Frontiers in Medicine, vol. 5, 2018, art. no. 55 - SCI [o1] 2018 Levi, M. - Myakala, K. - Wang, X.X.: Diabetes, vol. 67, no. 4, 2018, s. 550-551 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Gulati, A. - Somlo, S.: Pediatric Nephrology, vol. 33, no. 5, 2018, s. 745-761 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Bertelli, R. - Bonanni, A. - Caridi, G. - Canepa, A. - Ghiggeri, G.M.: Frontiers in Medicine, vol. 5, 2018, art. no. 170 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Gonçalves, S. - Patat, J. - Guida, M.C. - Lachaussee, N. - Arrondel, C. - Helmstädter, M. - Boyer, O. - Gribouval, O. - Gubler, M.C. - Mollet, G. - Rio, M. - Charbit, M. - Bole-Feysot, C. - Nitschke, P. - Huber, T.B. - Wheeler, P.G. - Haynes, D. - Juusola, J. - Billette de Villemeur, T.I. - Nava, C. - Afenjar, A. - Keren, B. - Bodmer, R.: PLoS Genetics, vol. 14, no. 5, 2018, art. no. e1007386 - SCOPUS [o1] 2018 Debiec, H. - Dossier, C. - Letouze, E. - Gillies, C.E. - Vivarelli, M. - Putler, R.K. - Ars, E. - Jacqz-Aigrain, E. - Elie, V. - Colucci, M. - Debette, S. - Amouyel, P. - Elalaoui, S.C. - Sefiani, A. - Dubois, V. - Simon, T. - Kretzler, M. - Ballarin, J. - Emma, F. - Sampson, M.G. - Deschenes, G. - Ronco, P.: Journal of the American Society of Nephrology, vol. 29, no. 7, 2018, s. 1992-1999 - SCOPUS [o1] 2018 Chen, N.P. - Sun, Z. - Fässler, R.: Current Opinion in Cell Biology, vol. 54, 2018, s. 130-136 - SCOPUS ADC06 Kol'vek, Gabriel - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Rosenberger, Jaroslav - Stewart, Roy E. - van Dijk, Jitse P. - Reijneveld, Sijmen A.: Solitary functioning kidney in children - A follow-up study; Lit.: 36 záz. In: Kidney and Blood Pressure Research. - Vol. 39, No. 4 (2014), s. 272-278. - ISSN 1420-4096 Registrované v: wos; Registrované v: scopus; Indikátor časopisu: IF (JCR) 2014=2,123 Ohlasy / Responses (8): [o1] 2015 Mashat, S.D. - El-Desoky, S.M. - Kari, J.A.: Iranian Journal of Pediatrics, vol. 25, no. 5, 2015, art. no. e2991 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Tancredi, G. - Lambiase, C. - Favoriti, A. - Ricupito, F. - Paoli, S. - Duse, M. - De Castro, G. - Zicari, A.M. - Vitaliti, G. - Falsaperla, R. - Lubrano, R.: Italian Journal of Pediatrics, vol. 42, no. 1, 2016, art. no. 255 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Wang, X.X. - Johnson, A.C. - Sasser, J.M. - Williams, J.M. - Woods, L.C.S. - Garrett, M.R.: American Journal of Physiology - Renal Physiology, vol. 310, no. 10, 2016, s. F1054-F1064 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Wang, X. - Garrett, M.R.: Physiological Genomics, vol. 49, no. 3, 2017, s. 180-192 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Sierra-Diaz, E. - Celis-de la Rosa, A.J. - Lozano-Kasten, F. - Bravo-Cuellar, A. - Garcia-Gutierrez, M. - Georgina, H.F.: International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 14, no. 10, 2017, art. no. 1231 - SCOPUS
--	---

	[o1] 2017 Marzuillo, P. - Guarino, S. - Grandone, A. - Di Somma, A. - Della Vecchia, N. - Esposito, T. - Macchini, G. - Marotta, R. - Apicella, A. - Diplomatico, M. - Rambaldi, P.F. - Perrone, L. - del Giudice, E.M. - La Manna, A. - Polito, C.: Journal of Urology, vol. 198, no. 5, 2017, s. 1153-1158 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Lozano-Kasten, F. - Sierra-Diaz, E. - de Jesus Celis-de la Rosa, A. - Gutierrez, M.M.S. - Lucano, A.A.P.: International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 14, no. 12, 2017, art. no. 1577 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Baum, M.: Pediatric Nephrology vol. 33, no. 3, 2018, s. 409-419 - SCI ; SCOPUS ADC07 Kolvek, Gabriel - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Rosenberger, Jaroslav - Stewart, Roy E. - van Dijk, Jitse P. - Reijneveld, Sijmen A.: Kidney diseases in Roma and non-Roma children from eastern Slovakia: are Roma children more at risk? Lit.: 20 zázň.; In: International Journal of Public Health. - Vol. 59, No. 6 (2014), s. 1023-1026. - ISSN 1661-8556; <i>Registrované v: wos</i> <i>Registrované v: scopus</i>; <i>Indikátor časopisu</i>; IF (JCR) 2014=2,701 Ohlasy / Responses (3): [o1] 2016 Gadalean, F. - Lighezan, D. - Stoian, D. - Schiller, O. - Timar, R. - Timar, B. - Bob, F. - Danciu, M.D. - Munteanu, M. - Mihaescu, A. - Covic, A. - Schiller, A.: PLoS ONE, vol. 11, no. 5, 2016, art. no. e01552271 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Plevová, P. - Gut, J. - Janda, J.: Medicina (Lithuania), vol. 53, no. 1, 2017, s. 1-10 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Janka, E.A. - Vincze, F. - Adany, R. - Sandor, J.: International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 15, no. 2, 2018, art. no. 353 - SCI ; SCOPUS ADC08 Krischock, Leah A. - van Stralen, Karlijn J. [KAUT] - Verrina, Enrico - Tizard, Jane E. - Bonthuis, Marjolein - Reusz, György - Hussain, Farida K. - Jankauskiene, Augustina - Novljan, Gregor - Spasojević-Dimitrijeva, Brankica - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] - Zaller, Vera - Jager, Kitty J. - Schaefer, Franz: Anemia in children following renal transplantation-results from the ESPN/ERA-EDTA Registry; Lit.: 42 zázň.; In: Pediatric Nephrology. - Vol. 31, No. 2 (2016), s. 325-333. - ISSN 0931-041X; <i>Registrované v: wos</i>; <i>Registrované v: scopus</i>; <i>Indikátor časopisu</i>; IF (JCR) 2016=2,516 Ohlasy / Responses (6): [o1] 2016 Krause, I. - Davidovits, M. - Tamary, H. - Yutcis, M. - Dagan, A.: Pediatric Transplantation, vol. 20, no. 7, 2016, s. 958-962 - SCI ; SCOPUS [o1] 2016 Levi, M. - Rosselli, M. - Simonetti, M. - Brignoli, O. - Cancian, M. - Masotti, A. - Pegoraro, V. - Cataldo, N. - Heiman, F. - Chelo, M. - Cricelli, I. - Cricelli, C. - Lapi, F.: European Journal of Haematology, vol. 97, no. 6, 2016, s. 583-593 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Miettinen, J. - Tainio, J. - Jahnukainen, T. - Pakarinen, M. - Lauronen, J. - Jalanko, H.: Pediatric Nephrology, vol. 32, no. 2, 2017, s. 347-358 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Knops, N. - Herman, J. - van Dyck, M. - Ramazani, Y. - Debbaut, E. - van Damme-Lombaerts, R. - Levchenko, E. - van den Heuvel, L.P. - Fieuws, S. - Kuypers, D.: British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 83, no. 4, 2017, s. 863-874 - SCI ; SCOPUS [o1] 2017 Tian, J. - Niu, L. - An, X.: Experimental and Therapeutic Medicine, vol. 14, no. 5, 2017, s. 4615-4619 - SCI ; SCOPUS [o1] 2018 Lancia, P. - Aurich, B. - Ha, P. - Maisin, A. - Baudouin, V. - Jacqz-Aigrain, E.: Clinical Drug Investigation, vol. 38, no. 2, 2018, s. 157-171 - SCI ; SCOPUS ADC09 Tichá, Ľubica [KAUT] [UKOLF] (40%) - Regecová, Valéria (25%) - Šebeková, Katarína [UKOLFUMB] (20%) - Sedláková, Darina (5%) - Hamade, Jana (5%) - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] (5%): Prevalence of overweight/obesity among 7-year-old children WHO childhood obesity surveillance initiative in Slovakia, trends and differences between selected European countries; Lit.: 35 zázň.; In: European Journal of Paediatrics. - Roč. 177, č. 6 (2018), s. 945-953. - ISSN (print) 0340-6199; URL: https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00431-018-3137-7.pdf; <i>Registrované v: wos</i>; <i>Registrované v: scopus</i>; <i>Indikátor časopisu</i>; IF (JCR) 2016=1,921; IF (JCR) 2017=2,242 ADC10 Warady, Bradley A. [KAUT] (10%) - Barcia, John (10%) - Benador, Nadine (10%) - Jankauskiene, Augustina (10%) - Olson, Kurt (10%) - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] (10%) - Shavkin, Aleksey (10%) - Srivaths, Poyyapakkam (10%) - Wong, Cynthia J. (10%) - Petersen, Jeffrey (10%): De novo weekly and biweekly darbepoetin alfa dosing in pediatric patients with chronic kidney disease. Lit.: 37 zázň.; In: Pediatric Nephrology. - Roč. 33, č. 1 (2018), s. 125-137. - ISSN (print) 0931-041X; URL: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00467-017-3758-5.pdf; <i>Registrované v: wos</i>; <i>Registrované v: scopus</i>; <i>Indikátor časopisu</i>; IF (JCR) 2017=2,627 ADC11 Warejko, Jillian K. (1.66%) - Tan, Weizhen (1.639%) - Daga, Ankana (1.639%) - Schapiro, David (1.639%) - Lawson, Jennifer A. (1.639%) - Podracká, Ľudmila [UKOLF1DK] (1.639%): Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome; Lit.: 33 zázň.; In: Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - Roč. 13, č. 1
--	--

		(2018), s. 53-62. - ISSN (print) 1555-9041; <i>Registrované v:</i> wos; <i>Registrované v:</i> scopus; <i>Indikátor časopisu:</i>; IF (JCR) 2017= 5,835 Ohlasy / Responses (2): [o1] 2018 Braunisch, M.C. - Buttner-Herold, M. - Gunthner, R. - Satanovskij, R. - Riedhammer, K.M. - Herr, P.M. - Klein, H.G. - Wahl, D. - Kuchle, C. - Renders, L. - Heemann, U. - Schmaderer, C. - Hoefele, J.: <i>Frontiers in Pediatrics</i>, vol. 6,2018, art. no. 171 - SCI [o1] 2018 Sharif, B. - Barua, M.: <i>Current Opinion in Nephrology and Hypertension</i>, vol. 27, no. 3, 2018, s. 194-200 - SCI ; SCOPUS
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	Úrad vlády SR, Nórsky finančný mechanizmus, SJK0017-GOL-00143-H-V2 - Názov projektu: Výskum účinku glukokortikoidov u niektorých pediatrických ochorení s cieľom zlepšenia zdravia detí; Roky realizácie: 2007-2010; Pozícia: spoluriešiteľ a zodpovedný vedúci klinickej pediatickej časti projektu / Záver: Rezistencia na glukokortikoidy u detí s nefrotickým syndrómom môže byť determinovaná polymorfizmom MDR1 Výzva MZ SR 2005 – č. projektu 2005/1-DFNKE-01 Molekulové podklady teratogénneho, metabolického a aterogénneho účinku hyperhomocysteinémie na plod a dieťa; výška grantu: 192 743,- EUR; Pozícia: zodpovedný riešiteľ / Záver: Genetická mutácia MTHFR môže mať teratogénny vplyv na vývoj VVCH obličiek a močových ciest. Výzva MZ SR 2007 - č. projektu: 2007/65-UPJS-02 - Názov projektu: Dolovanie genomických dát o vývinových defektoch; Roky realizácie: 2007 – 2011; výška grantu: 133 988,- EUR; Pozícia: zodpovedný riešiteľ / Záver: Vytvorenie mitotického a morfometrického vizualizačného grafikonu pre záznam digitálnych dát včasných vývinových anomálií raných embryí a ich implementácia do klinickej praxe. VEGA 1/0805/08 - Nové markery kardiovaskulárneho rizika u detí a mladistvých s chronickou chorobou obličiek Roky realizácie:2008-2011, Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: FGF23 a AGEs korelujú s poškodením srdca u detí na dialýze a po transplantácii obličky. VEGA 1/0715/11 - Názov projektu: Molekulovo genetická diagnostika u detí s nefrotickým syndrómom; Roky realizácie: 2011-2013; Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: U 20% detí s kortikorezistentným nefrotickým syndróm sa zistí genetická mutácia v gène NPHS2 (podocín). VEGA 1/0172/14 - Názov projektu: Sliny ako potenciálny diagnostický materiál pri monitorovaní oxidačného a karbonylového stresu vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu riziku u detí s chronickými nefropatiami; Roky realizácie: 2014 – 2016; Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: Slina je vhodné diagnostické médium pre diagnostiku renálnej dysfunkcie. VEGA 1/0613/17 – Názov projektu: Včasná diagnostika osteoporózy u detí a mladistvých s mentálnou anorexiou; Roky realizácie:2017-2020; Pozícia: hlavný riešiteľ / APVV - APVV-20-038305, 05/2006-04/2009 Kvalita života u pacientov s chronickou chorobou: viacúrovňový integratívny prístup - Quality of life in patients with a chronic disease: multilevel integrative approach; Pozícia: spoluriešiteľ / Záver: Funkčná disabilita u pacientov s chronickým ochorením je asociovaná s dimenziami HRQoL (komponenta fyzická PCM aj mentálna MCM) Government Office of the SR, Norwegian Financial Mechanism, SJK0017-GOL-00143-H-V2 - Project title: Research on the effect of glucocorticoids on certain pediatric diseases in order to improve children's health; Years of implementation: 2007-2010; Position: co-researcher and responsible director of the clinical pediatric part of the project / Conclusion: Glucocorticoid resistance in children with nephrotic syndrome may be determined by the polymorphism of MDR1. Ministry of Health SR 2005 - no. Project 2005/1-DFNKE-01 Molecular background of teratogenic, metabolic and atherogenic effect of hyperhomocysteinemia on fetus and child; grant amount: EUR 192 743; Position: responsible researcher / Conclusion: Genetic mutation of MTHFR may have a teratogenic effect on the development of congenital kidney and urinary tract anomalies. Ministry of Health of the SR 2007 - no. project: 2007/65-UPJS-02 - Project title: Genomic data mining for development defects; Years of implementation: 2007 - 2011; grant amount: 133 988, - EUR; Position: responsible researcher / Conclusion: Creation of a mitotic and morphometric visualization graph for the
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	

		recording of digital early embryonic developmental anomalies and their implementation into clinical practice. VEGA 1/0805/08 - New markers of cardiovascular risk in children and adolescents with chronic kidney disease Years of implementation: 2008-2011, Position: principal investigator / Conclusion: FGF-23 and AGEs might play a significant role in pathogenesis of cardiovascular complications (LVH) in children on dialysis and after kidney transplant. VEGA 1/0715/11 - Project title: Molecular genetic diagnostics in children with nephrotic syndrome; Years of implementation: 2011-2013; Position: principal investigator / Conclusion: Genetic mutation of NPHS2 gene might be present in 20% children with corticoreistant nephrotic syndrome VEGA 1/0172/14 - Project title: Saliva as a potential diagnostic material for the monitoring of oxidative and carbonyl stress in relation to cardiovascular risk in children with chronic nephropathies; Years of implementation: 2014-2016; Position: principal investigator / Conclusion: Saliva is useful biologic medium for monitoring of renal dysfunction. APVV - APVV-20-038305, 05 / 2006-04 / 2009 Quality of Life in Patients with Chronic Disease: Multilevel Integrative Approach - Multilevel Integrative Approach; Position: co-prof. / Conclusion: Funcional disability in patients with chronic disorders correlate with both dimensions of HRQoL (physical PMC and mental MCM).
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	4
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	750 SCI citations
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.3		Základné informácie o zástupcovi zodpovedného riešiteľa
		Basic information about the representative of the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Prednosta V. internej kliniky LF UK a UNB, Bratislava Prodekan LF UK
	Funkcion; Position	Head of Internal Medicine Clinic of Charles University and UNB, Bratislava Deputy of the Faculty of Medicine
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Lekárska fakulta UK, Bratislava – prodekan, prednosta kliniky, Univerzitná Nemocnica Bratislava – prednosta kliniky
	Address	Ružinovská 6, 82606, Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Akademické, titul „vysokoškolský profesor“
	The highest achieved education	University professor
06	Odborná špecializácia	Interná medicína, endokrinológia
	Professional Specialisation	Internal medicine, endocrinology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. Kužma M, Vaňuga P, Binkley N, Ságová I, Pávai D, Blažíček P, Kužmová Z, Jackuliak P, Vaňuga A, Killinger Z, Payer J. High Serum Fractalkine is Associated with Lower Trabecular Bone Score in Premenopausal Women with Graves' Disease. Horm Metab Res. 2018 Jun 28. doi: 10.1055/a-0633-2814. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29954010.
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	2. Krajcovicova A, Kuzma M, Hlavaty T, Hans D, Koller T, Jackuliak P, Leskova Z, Sturdik I, Killinger Z, Payer J. Decrease of trabecular bone score reflects severity of Crohn's disease: results of a case-control study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;30(1):101-106. doi: 10.1097/MEG.0000000000000997. PubMed PMID: 29064848. 3. Kužma M, Hans D, Koller T, Némethová E, Jackuliak P, Killinger Z, Resch H, Payer J. Less strict intervention thresholds for the FRAX and TBS-adjusted FRAX predict clinical fractures in osteopenic postmenopausal women with no prior fractures. J Bone Miner Metab. 2017 Sep 7. doi: 10.1007/s00774-017-0864-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28884422. 4. Holováčová D, Kužma M, Killinger Z, Payer J. Cross-sectional area of the median nerve is increased in primary autoimmune hypothyroidism and decreases upon treatment with thyroxine. Eur J Endocrinol. 2016 Oct;175(4):265-71. doi: 10.1530/EJE-16-0397. Epub 2016 Jul 14. PubMed PMID: 27418060. 5. Kužma M, Binkley N, Bednárová A, Killinger Z, Vaňuga P, Payer J. TRABECULAR BONE SCORE CHANGE DIFFERS WITH REGARD TO 25(OH)D LEVELS IN PATIENTS TREATED FOR ADULT-ONSET GROWTH HORMONE DEFICIENCY. Endocr Pract. 2016 Aug;22(8):951-8. doi: 10.4158/EP151183.OR. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27042750. 6. Balaž M, Ukropcova B, Kurdiava T, Vlcek M, Surova M, Krumpolec P, Vanuga P, Gašperíková D, Klimeš I, Payer J, Wolfrum C, Ukropec J. Improved adipose tissue metabolism after 5-year growth hormone replacement therapy in growth hormone deficient adults: The role of zinc-α2-glycoprotein. Adipocyte. 2014 Dec 17;4(2):113-22. doi: 10.4161/21623945.2014.973772. eCollection 2015 Apr-Jun.

		PubMed PMID: 26167410; PubMed Central PMCID: PMC4496981. 7. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? J Crohns Colitis. 2015 Feb;9(2):198-209. Review. PubMed PMID: 26046136. 8. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T, Toth J, Nevidanska M, Huorka M, Payer J. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2014 Nov 14;20(42):15787-96. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15787. PubMed PMID: 25400464; PubMed Central PMCID: PMC4229545. 9. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z, Miznerova E, Toth J, Letkovsky J, Nevidanska M, Cierny D, Koller T, Zelinkova Z, Huorka M, Payer J. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNFα agent improves bone mineral density in IBD patients J Crohns Colitis. 2014 Dec;8(12):1693-701. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.004. Epub 2014 Aug 27. PubMed PMID: 25175812. 10. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. Int J Endocrinol. 2014;2014:820615. doi: 10.1155/2014/820615. Epub 2014 Jun 23. Review. Erratum in: Int J Endocrinol. 2017;2017:2846080. PubMed PMID: 25050121; PubMed Central PMCID: PMC4094869. 11. Kužma M, Kužmová Z, Zelinková Z, Killinger Z, Vaňuga P, Lazurová I, Tomková S, Payer J. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. Growth Horm IGF Res. 2014 Feb;24(1):22-8. doi: 10.1016/j.ghir.2013.12.001. Epub 2013 Dec 7. PubMed PMID: 24382377.
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	VEGA 2/0029/16 (2016 - 2018) Redoxná regulácia profesionálnych fagocytov v krvi a v centrálnom nervovom systéme: Molekulárne mechanizmy a funkčný význam Hlavný riešiteľ: VEGA 1/0619/13 (2013 – 2015) Hemodynamické parameter hepatálneho riečiska stanovené kontrastnou ultrasonografiou vo vyhľadávaní rizikových pacientov s chronickými chorobami pečene Hlavný riešiteľ: VEGA 2/0010/13 (2013 – 2015) Farmakologická regulácia aktivity a apoptózy fagocytov: štúdium na celúlárnej a molekulárnej úrovni Zodpovedný riešiteľ: APVV-0672-11 (2011 – 2015) Vplyv vitamínu D na vznik a aktivitu nešpefických črevných zápalových ochorení, Zodpovedný riešiteľ: VEGA 2/0029/16 (2016-2018) Redox regulation of professional phagocytes in the blood and central nervous system: Molecular mechanisms and functional significance Principal Investigator: VEGA 1/0619/13 (2013-2015) The hemodynamic parameter of the hepatic solution determined by contrast ultrasonography in the search for risky patients with chronic diseases Principal investigator: VEGA 2/0010/13 (2013-2015) Pharmacological regulation of phagocyte activity and apoptosis: study on cellular molecular Responsible researcher: doc. MD. Zdenko Killinger, PhD. Clinicians:

		APVV-0672-11 (2011-2015) The effect of vitamin D on the formation and activity of non-perceptible intestinal inflammatory diseases, Responsible researcher:
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	4
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	4
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	813 (H-index 15)
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách (Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)
		Basic information about co-operative organizations (To be filled in for each organization separately)
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Na projekte neparticipuje spoluriešiteľ.
	Name of the Organization	
02	Skrátený názov	
	Abbreviation	
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	
04	IČO / Organization Identification Number	
05	Právna forma organizácie	
	Legal form of the Organization	
06	Sektor	
	Sector	
07	Platca DPH	
	VAT Payer	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for research	

	grant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
10	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov			
			List of Participants			
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu					
	List of staff directly involved in the Project					
Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname	Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
				00397865	1 200	1.rok - 100 2.rok - 550 3.rok - 550
				00397865	600	1.rok - 100 2.rok - 250 3.rok - 250
				00397865	450	1.rok - 100 2.rok - 200 3.rok - 150
				00397865	800	1.rok - 100 2.rok - 350 3.rok - 350
				00397865	600	1.rok - 100 2.rok - 250 3.rok - 250
				00397865	700	1.rok - 100 2.rok - 300 3.rok - 300
				00607231	400	1.rok - 100 2.rok - 150 3.rok - 150
				00397865	500	1.rok - 100 2.rok - 200 3.rok - 200
				00397865	1 100	1.rok - 100 2.rok - 500 3.rok - 500

				00397865	1 100	1.rok - 100 2.rok - 500 3.rok - 500

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	1
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	300
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov	11
		Total number of the employed staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	7 750
		Total capacity of the employed staff in hours	

VV-2018-P2.6		Projektový manažér / Vedúci projektu (Kontaktná osoba, ak iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)
		Project Manager / Project Leader (Contact person, other than the principal investigator, authorized by the statutory representative to conduct the administrative management of the project on behalf of the applicant.)
01	Meno a priezvisko, Tituly / Name and Surname, Titles	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.7		Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)
		Existing Infrastructure (Please, describe the existing infrastructure, in details, by listing all the organizations involved in the project work.)

Detská klinika Lekárskej fakulty UK a NÚDCH sa v úzkej spolupráci s **Klinikou detskej ortopédie LF UK a NÚDCH** podieľa na komplexnej diagnostike a liečbe vrodených a získaných ochorení skeletu a osteologickej problematike sa venuje aj vo vedecko – výskumnej činnosti. Je jediným pediatrickým pracoviskom, ktoré disponuje samostatným **Laboratóriom klinickej a molekulovej genetiky** s primeraným prístrojovým a personálnym vybavením potrebným k uskutočneniu základných molekulárno-genetických metód. Laboratórium Detskej kliniky má v súčasnosti zavedené všetky molekulárne techniky potrebné na vytvorenie DNA banky a k realizácii väzbovej a fragmentačnej analýzy (izolácia DNA, PCR, DHPLC). Na účely priamej sekvenácie zodpovedných génov pre skeletálne dysplázie bude prenajatý sekvenátor. Vzhľadom na bohaté skúsenosti s riešením vedecko-výskumných projektov má riešiteľský kolektív všetky predpoklady k splneniu cieľov predkladaného projektu a k zavedeniu molekulárno-genetickej diagnostiky skeletálnych dysplázií na Slovensku.

V r. 2015 bola z iniciatívy Detskej kliniky zriadená na pôde NÚDCH **pracovná skupina OSTEOPED** pozostávajúca zo špecialistov zabezpečujúcich starostlivosť o deti s vrodenými a získanými chorobami skeletu (ortopéd, osteológ, endokrinológ, nefrológ, reumatológ, genetik). NÚDCH ako jediná detská nemocnica na Slovensku združuje pod jednou strechou všetkých špecialistov, ktorí v terciárnych centrách dispensarizujú pediatrických pacientov s metabolickými osteopatiami. Vychádzajúc z naliehavej potreby klinickej praxe NÚDCH v roku 2017 zriadil vlastné **denzitometrické pracovisko**, ktoré disponuje moderným denzitometrom DEXA vybaveným špecializovaným pediatrickým softvérom. Vyšetrenia vykonáva erudovaný personál školený na prestížnych osteologických pracoviskách (Osteologické centrum V. internej kliniky LF UK a UNB, Detská klinika Motol Praha, Detská klinika Karolínskej inštitút Štokholm). Porucha mineralizácie kostí nevyníma ani no neonatálne obdobie a preto máme záujem o technické dovybavenie a zakúpenie usg denzitometra pre novorodencov.

Osteologické centrum V. Internej kliniky LFUK a UNB v Bratislave je medzinárodne uznávané špičково vybavené pracovisko, ktoré sa v klinickej aj vedecko-výskumnej činnosti dlhodobo zameria na problematiku osteoporózy. Centrum sústreďuje pacientov so závažnou poruchou kostnej mineralizácie, sleduje ich klinický priebeh a ako referenčné osteologické pracovisko v rámci SR zabezpečuje inovatívnu liečbu. Týmto sú medzi oboma pracoviskami vytvorené veľmi dobré podmienky pre zabezpečenie vytýčených cieľov ohľadom mutačného skríningu ako aj vytvárania inovatívnych prístupov v zefektívnení algoritmu molekulovo-genetického vyšetrenia a komplexnej diagnostiky skletálnych dysplázií a metabolických osteopatií.

The Children's Clinic of the Faculty of Medicine of the Charles University and NÚDCH, in cooperation with the **Department of Orthopedics of the Charles University and the NÚDCH**, is involved in the comprehensive diagnosis and treatment of congenital and acquired skeletal diseases and osteological problems. It is the only pediatric workplace that has a separate Clinical and Molecular Genetics Laboratory with adequate instrumentation and personnel equipment necessary to perform basic molecular-genetic methods. The Children's Clinic's Laboratory currently has all the molecular techniques needed to create a DNA bank and implement a binding and fragmentation analysis (DNA isolation, PCR, DHPLC). For the purpose of the direct sequence of the responsible genes for skeletal dysplasia, a sequenced sequencer will be employed. Due to the rich experience with the solution of scientific research projects, the team has all the prerequisites to meet the objectives of the submitted project and to introduce the molecular-genetic diagnostics of skeletal dysplasia in Slovakia.

In r. 2015 was established at the initiative of the Children's Clinic on the ground of the NÚDCH **OSTEOPED Working Group**, consisting of specialists providing care for children with congenital and acquired skeletal diseases (orthopedic, osteologist, endocrinologist, nephrologist, rheumatologist, geneticist). NÚDCH, as the only children's hospital in the Slovak Republic, brings together under one roof all specialists who dispensary pediatric patients with metabolic osteopathies in tertiary centers. Based on the urgent need for clinical practice, the NÚDCH in 2017 established its own **densitometric workplace**, which features a modern DEXA densitometer equipped with specialized pediatric software. Examinations performed by erudite personal trainers at prestigious osteological departments (Osteological Center of the Inner Clinic of the Faculty of Medicine of Charles University and UNB, Children's Clinic of Motol Prague, Children's Clinic of Karolínská Inštitút, Stockholm). The bone mineralization disorder does not elapse even in the neonatal period and therefore we are interested in technical retrofitting and purchase of usg densitometer for newborns.

The Osteology Center of the Internal Clinic of LFUK and UNB in Bratislava is an internationally recognized well-equipped workplace which focuses on osteoporosis in the long-term clinical and scientific research activities. The center focuses on patients with severe bone mineral deficiency, follows their clinical course and provides innovative treatment within the SR as a reference osteological unit. This provides very good conditions between both sites to ensure the objectives of mutational screening as well as to create innovative approaches to streamline the molecular-genetic examination algorithm and complex diagnostics of skeletal dysplasia and metabolic

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU
DESCRIPTIVE PROJECT FORM

Príloha č. 3. 1. B.
Annex Nr. 3. 1. B.

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project charter
Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/36-LFUK-10
Názov projektu	Inovatívne vyšetrovacie metódy v diagnostike skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii
Project Title	Innovative Investigational Methods in the Diagnosis of Skeletal Dysplasia and Premature Osteoporosis in the Pediatric Population
Akronym projektu	OSTEOPED
Acronym of the Project	OSTEOPED

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	Východisková situácia Predkladaný projekt <i>OSTEOPED</i> má ambíciu riešiť dva aktuálne problémy pediatrickej osteológie - zavedenie inovatívnej diagnostiky najčastejších vrodených (skeletálne dysplázie) a získaných (predčasná osteoporóza) ochorení skeletu v detskom veku. 1. Skeletálne dysplázie predstavujú geneticky determinovanú heterogénnu skupinu ochorení s variabilnou manifestáciou klinických príznakov. Najtypickejším prejavom je disproporčná postava, malformácie alebo deformácie skeletu. Klinická manifestácia sa líši podľa typu ochorenia, v rozsahu od minimálneho postihnutia až po úmrtie v neonatálnom období. Pre závažné formy kostných dysplázií sú charakteristické progredujúce skeletálne deformity a rôzne extraskeletálne manifestácie. Identifikácia defektu kauzálnych génov a mutácií proteínov poskytuje bázu pre molekulovo-patogenetickú klasifikáciu genetických porúch skeletu, ktorá pomáha pri vývoji moderných diagnostických stratégií a uľahčuje multidisciplinárny prístup k systémovým ochoreniam skeletu v detskom veku. Podľa medzinárodných odporúčaní je u detí s kostnými deformitami, pozitívnou rodinnou anamnézou a s extraskeletálnymi manifestáciami indikované molekulovo-genetické vyšetrenie, lebo výsledok DNA analýzy určí definitívnu diagnózu, individuálnu stratifikáciu a predikciu prognózy postihnutého jedinca. Navyše, správna diagnóza umožní poskytnúť rodine validnú informáciu o miere genetického rizika a potrebe včasnej prenatálnej diagnostiky. 2. Osteoporóza je celosvetovým zdravotným problémom a má stúpajúcu prevalenciu aj v pediatrickej populácii. Poruchy minerálnej denzity sú asociované s celou škálou chronických chorôb a majú negatívny dopad na celkové zdravie detí a mladistvých. Skeletálne zmeny sa môžu prejavovať poruchou lineárneho rastu, nižšou kostnou minerálnou denzitou, či štruktúrovými a mikroarchitektonickými zmenami, ktoré sa s poruchou kostného obratu podieľajú na vysokom riziku zlomenín. Najvýraznejšie zmeny sú pri systémových zápalových ochoreniach a nádorových chorobách, pričom osteoporóza je spôsobená čiastočne základnou chorobou a čiastočne toxickou liečbou. V porovnaní so základnou chorobou je však manifestácia poškodenia skeletu, až na niektoré prípady patologických fraktúr a deformácií, nenápadná alebo môže úplne chýbať. Zrejme preto sa tento klinický aspekt komoridity u detí často opomína. Zvýšené riziko fraktúr u detí sa zistilo takmer pri všetkých chronických chorobných stavoch. Zisťovanie kvality kosti v rizikových skupinách pediatrických pacientov sa dnes už stáva rutinnou súčasťou diagnostických a terapeutických protokolov s cieľom včasne odlíšiť podskupinu detí s vysokým rizikom fraktúr a poskytnúť im aj vhodnú preventívnu liečbu. V krátkosti uvedieme niektoré pat ologické stavy asociované s poruchou minerálnej denzity, ktoré budú predmetom

	skúmania v predkladanom grantovom projekte <i>OSTEOPED</i>. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza K najčastejším príčinám sekundárnej osteoporózy u detí patrí prolongovaná liečba glukokortikoidmi. Hoci „kostná toxicita“ steroidov je dlho známa, v pediatrickej populácii sa dlho prehliadala. Ich škodlivý vplyv na rastúci skelet môže mať pre detský organizmus ďalekosiahle dôsledky (3). Kortikoidy narušajú optimálnu rovnováhu medzi tvorbou a odbúraním kostného tkaniva priamymi aj nepriamymi extraskeletálnymi patomechanizmami. Inhibujú osteoblastami mediovanú kostnú formáciu a na druhej strane, podporujú osteoklastami sprostredkovanú kostnú resorpciu (1). Kým útlm kostnej novotvorby pretrváva počas celej doby užívania steroidov, urýchlená kostná resorpcia je len prechodná a pôsobí maximálne prvých 6 – 12 mesiacov liečby. Klinická aplikácia glukokortikoidov nevyníma ani novorodenecké obdobie, keďže systémové aj inhalačné steroidy sa používajú v prevencii a liečbe bronchopulmonálnej dysplázie nedonosených. Kontrolované štúdie kostného metabolizmu u prematúrnych detí liečených dexametazonom preukázali signifikantné zníženie markerov kostnej tvorby (špecifická kostná alkalická fosfatáza a osteokalcín) a spomalený rast kostí (4). Postnatálne podávané glukokortikoidy významne prehľbujú neonatálnu osteopéniu a slabú mineralizáciu kostí a môžu tak prispievať k patologickým fraktúram už v novorodeneckom období. Signifikantné zníženie kostnej denzity a častejší výskyt zlomenín u detí s dlhodobom kortikoterapiou potvrdzujú početné observačné štúdie. Preukázateľnú poruchu mineralizácie kostí má takmer 30% detí so zápalovým ochorením čreva, pričom strata kostnej hmoty môže byť ešte vyššia ako u dospelých pacientov (5). Výrazné poškodenie kostného metabolizmu charakteristicky sprevádza reumatické choroby. Z pohľadu kostného zdravia patria k najohrozenejším skupinám chorí s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) a systémovým lupusom (SLE), u ktorých sa k devastujúcemu imunitnému postihnutiu skeletu pridáva ešte priamy osteoresorpčný účinok glukokortikoidov. Podľa kanadského prieskumu sa kompresívne zlomeniny stavcov vyskytujú u 7% detí s reumatologickými chorobami, osteoporózu má až 64% detí s JIA a osteoporotické fraktúry 22% chorých so SLE (6,7). Nádorové choroby Ďalšiu početnú skupinu detí s rizikom osteoporózy a metabolickej osteopatie tvoria onkologickí pacienti. Nádorové choroby najmä ak sú spojené s inaktivitou a neuspokojivým stavom výživy vedú k zníženému nárastu kostnej hmoty. Nálezy u onkologických pediatrických pacientov svedčia pre zvýšenú resorpciu kosti (vzostup markerov degradácie kolagénu) pri ich nezmenenej osteoformácii (normálna koncentrácia ALP, prokolagénu I C-terminálneho propeptidu a osteokalcínu v sére). Zvýšená osteoresorpcia a nedostatočná akumulácia kostnej hmoty sprevádza rôzne typy onkologickej chemoterapie (8). Cytotoxické látky majú negatívny účinok na senzitivitu chondrocytov voči osi rastový hormón-IGF-1. Pretože rastová platnička je zásobovaná epifýzarnou artériou, cytotoxická chemoterapia priamo ovplyvňuje delenie buniek a poškodzuje genetický materiál (9). Z hľadiska prognózy je alarmujúce, že fragilita kostí sa prejaví u detí už vo včasných štádiách ochorenia. Až 16% detí s akútnou lymfoblastovou leukémiou má kompresívne zlomeniny stavcov už v prvých mesiacoch choroby (10). Osteopatie pri zriedkavých dedičných metabolických poruchách Skeletálne komplikácie rôzneho stupňa často sprevádzajú dedičné metabolické poruchy a pre mnohé z nich sú charakteristickým fenotypovým prejavom. Typické abnormality skeletu sa vyskytujú pri hypofosfatázii (fraktúry, osteoporóza, zubné anomálie, spojené s nízkou alkalickou fosfatázou), pri mukopolysacharidózach (krátke zhrubnuté končatiny, kyfóza, nízky rast, faciálna dysmorfia), pri Gaucherovej chorobe (deformity distálneho femuru, osteopénia) a pri peroxizómových poruchách (bodkovité kalcifikácie v epifýzach, skrátenie končatín). Osteoporóza z nutričných príčin sprevádza ďalšie dedičné metabolické poruchy, pri ktorých sú pacienti nastavení na celoživotnú diétu liečbu (poruchy metabolizmu aminokyselín a sacharidov). Poškodenie kostného tkaniva pri týchto skupinách ochorení varíruje od asymptomatickej osteopénie až po závažné abnormality vývoja chrupavky, manifestnú osteoporózu, či degeneratívne postihnutie skeletu (8). Chronické bolesti a pohybové obmedzenia v dôsledku kostných zmien negatívne ovplyvňujú kvalitu života chorých detí. Patologické zmeny kostného metabolizmu pri zriedkavých metabolických chorobách predstavujú špecifickú osteologickú entitu detského veku, ktorá vyžaduje komplexný prístup od fyzikálnej terapie cez farmakologické postupy až po ortopedickú intervenciu. Mentálna anorexia Dlhodobé hladovanie a minimálne tukové zásoby u pacientov s mentálnou anorexiou spôsobujú závažné zdravotné komplikácie, vrátane početných endokrinných a skeletálnych zmien. K úbytku kostnej hmoty významne prispieva závažný nutričný deficit ako aj kompenzačné zmeny hypotalamo-hypofýzového systému, ktoré sú adaptačnou reakciou organizmu na energetickú depriváciu (11). Skeletálne zmeny sa môžu prejavíť poruchou lineárneho rastu kosti, redukciou kostnej minerálnej denzity, štrukturálnymi
--	---

a mikroarchitektonickými zmenami, ktoré sa spolupodieľajú na predčasnej osteoporóze a zvýšenom riziku zlomenín. Longitudinálne štúdie demonštrovali, že anorektici nedosiahnu PBM, majú porušený rast a obsah minerálov v kosti a čelia už v období dospievania 2 až 3 násobne vyššiemu riziku vertebrálnych aj nevertebrálnych fraktúr (12). Osteopénia je prítomná až u 92% žien s MA a osteoporózu má takmer 40% pacientov (13). Z prognostického hľadiska je dôležité, že na rozdiel od zdravých rovesníkov, ktorí majú kontinuálne kostné prírastky, u anorektičiek pretrvávajú nízka hustota kostí aj keď príberú (14).

3. Diagnostika vrodených a získaných ochorení skeletu detského veku sa opiera o klinické vyšetrenie, detailné RTG vyšetrenie, laboratórnu diagnostiku, meranie kostnej denzity a pri skeletálnych dyspláziách o molekulovo-genetické vyšetrenie, ktoré definitívne potvrdí typ ochorenia.

Molekulovo-genetické vyšetrenie vo vybranej skupine skeletálnych dysplázií

Na Slovensku absentuje komplexná klinicko-genetická diagnostika skletálnych dysplázií a preto je naliehavou výzvou zaviesť do bežnej praxe **molekulovo-genetické vyšetrenie** u detí s deformáciami skeletu.

Efektívnou metódou z časového a finančného hľadiska je sekvenovanie novej generácie (NGS). Táto metóda je najrýchlejšie sa rozvíjajúcou metódou molekulovej genetiky, ktorá spôsobila zásadný prelom v diagnostike zriedkavých ochorení, v prenatalnej diagnostike, farmakogenomike a výskume molekulovej patofyziológie ochorení. Nástupom tejto metódy sa prekonalí limity štandardnej Sangerovej metódy sekvenovania DNA, akými bola časová, materiálová a pracovná náročnosť. Metóda NGS je schopná pri podstatne menších nákladoch v jednej analýze paralelne vyšetriť skupinu vybraných génov (panelové sekvenovanie), všetky kódujúce oblasti genómu (celoexómové sekvenovanie – WES) alebo dokonca celý ľudský genóm (celogenómové sekvenovanie – WGS) a to v jednej reakcii.

Implementácia inovatívnych vyšetrovacích metód do molekulovej diagnostiky prinesie zásadný progres v kvalite starostlivosti o deti s poruchou vývoja skeletu na Slovensku.

Biochemická diagnostika a kostné markery

Laboratórna diagnostika osteoporózy a metabolických osteopatií zahŕňa vyšetrenie kostných markerov a denzitometrické vyšetrenie (15, 16). Intenzita kostnej tvorby sa určuje zo sérovej koncentrácie kostného izoenzýmu alkalickéj fosfatázy, osteokalcínu a karboxy, či aminoterminálnych telopeptidových fragmentov kolagénu typ 1 (8). O resorpcii kostného tkaniva vypovedajú telopeptidy - CTx (C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ 1) a NTx (N-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ 1), ktoré sa vyšetrujú hlavne v sére. Novšie klinické výskumy upriamujú pozornosť na úlohu fibroblastového rastového faktora 21 (FGF-21) pri poruche kostného metabolizmu, najmä v trabekulárnej skeletálnej homeostáze (17).

Vo všeobecnosti však interpretáciu kostných markerov u detí komplikuje nedostatok referenčných údajov pre jednotlivé vekové skupiny a tiež fakt, že hodnoty kostných markerov u detí významnejšie korelujú s aktuálnou rýchlosťou rastu, ako so zmenou kostného minerálu. Na druhej strane, vyšetrenie markerov kostného obratu môže predpovedať subklinické kostné straty ešte skôr, ako sú priekazné denzitometricky.

Denzitometrické vyšetrenie

Posudzovanie stavu kostnej hmoty musí byť u detí a dospievajúcich veľmi obozretné s využitím komplexného zhodnotenia každého jedinca. V pediatrii sa denzitometrické parametre hodnotia so zreteľom najmä na výšku postavy a vyjadrujú ako Z- skóre BMD, čo je počet smerodajných odchýlok, ktoré udávajú odchýlku od hodnoty BMD u zdravých detí rovnakého veku a pohlavia (18). Zlatým štandardom a v praxi najpoužívanejšou metódou je dvojenergetická rontgenová absorpciometria (DXA), ktorá meria plošnú denzitu (aBMD) a osový skelet (chrbticu, femur, celotelovú denzitu). Oproti tomu periférna kvantitatívna počítačová tomografia (pQCT) meria volumetrickú denzitu, nie je ovplyvnená veľkosťou kosti a dokáže rozlíšiť denzitu trabekulárnej a kortikálnej kosti, čo je cenné pri posudzovaní kvality kosti (19). Najnovšie denzitometrické metódy ako napr. trabekulárne kostné skóre (TBS) dokážu zhodnotiť aj mikroarchitektúru kostí.

Záver

Skeletálne dysplázie a metabolické osteopatie sú aktuálnou výzvou pediatickej praxe. Skeletálne zmeny môžu kolísať od asymptomatickej osteopénie až po závažné degeneratívne postihnutie kostry či poruchu rastu. Implementácia inovatívnych vyšetrovacích metód do molekulovej diagnostiky prinesie zásadný progres v kvalite starostlivosti o deti s poruchou vývoja skeletu na Slovensku.

Včasná osteologická diagnostika vrátane denzitometrického vyšetrenia môže minimalizovať devastujúce poškodenie „rastúceho“ skeletu a znížiť závažnú morbiditu mladých jedincov. Primárna prevencia kostného zdravia mladšej generácie je prioritnou medicínskou oblasťou globálnej zdravotnej politiky vo všetkých krajinách s vyspelým zdravotníctvom.

Literatúra

		1. Daje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H, et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. <i>Int J Eat Disord</i> 2014; 47: 458-466. 2. Dede A, Lyritis GP, Tournis S. Bone disease in anorexia nervosa. <i>Hormones</i> 2014; 13:38-56. 3. Fazeli PK, Faje AT, Cross EJ, Lee H, Rosen CJ, Bouxsein ML, Klibanski A. Serum FGF-21 levels are associated with worsened radial trabecular bone microarchitecture and decreased radial bone strength in women with anorexia nervosa. <i>Bone</i> 2015; 77: 6-11. 4. Garcia Aham MT, Munce Calvo MT, Martinez G, Barrios V, Hawlens T, Argente J. Regional skeletal bone deficit in female adolescents with anorexia nervosa: Influence of the degree of malnutrition and weight recovery in a two year longitudinal study. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2002; 20: 1228-1231. 5. Golden NH. Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa. <i>Adolesc Med</i> 2003; 14: 97-108. 6. Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, et al. Predictors of mortality in eating disorders. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2003; 60:179. 7. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, et al. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. <i>Bone</i> 2010; 46:458. 8. Lawson E, Miller KK. Anorexia nervosa:Endocrine complications and their management. UpToDate 2016. 9. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2931-7. 10. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2006; 91:2931-2937. 11. Misra M, Miller KK, Bjarnson J, et al. Alterations in growth hormone secretory Dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2003; 88:5615. 12. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. <i>Int J Eat Disord</i> 20016; 49: 276-292. 13. Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. 2012, 250s, ISBN: 9788089171941 14. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, Klibanski A. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002; 87: 4177-85. 15. Stoving RK, Chen JW, Gliborg D, et al. Bioactive insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein – 1 in anorexia nervosa. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007; 92:2323. 16. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders. A nationwide register study. <i>Int J Eat Disord</i> 2002; 32:301-308. 17. Wei W, I A. Dutchak P, Xunde Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, Goetz R, Mohammadi M, Gerard RD, Dechow PC, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Wan Y. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ. <i>Proc Natl Acad Sci</i> 2012;109:3143–8.
	Background Situation	The presented OSTEOPED project has the ambition to solve two current problems of pediatric osteology - introduction of innovative diagnostics of the most common congenital (skeletal dysplasia) and acquired (premature osteoporosis) childhood skeletal disease. 1.Skeletal dysplasias are a genetically determined heterogeneous group of diseases with variable manifestation of clinical signs. The most typical manifestation is the disproportionate stature, malformation or skewing deformation. Clinical manifestations vary according to the type of disease, ranging from minimal disability to death in the neonatal period. Serious forms of bone dysplasia are characterized by progressive skeletal deformities and various extra-skeletal manifestations. Identification of causal gene defects and protein mutation provides a basis for the molecular-pathogenic classification of genetic skeletal disorders that helps develop advanced diagnostic strategies and facilitates multidisciplinary access to systemic skeletal disorders in childhood. According to international guidelines, molecular-genetic examination is indicated in children with bone deformities, a positive family history, and with extra-skeletal manifestations as the result of DNA analysis determines a final diagnosis, individual stratification and prediction of the prognosis of the affected individual. Additionally, the precise diagnosis providing valid information about the degree of genetic risk and the need for prenatal diagnosis. 2. Osteoporosis is a global health problem and has an increasing prevalence in the pediatric population. Mineral density disorders are associated with a range of chronic diseases having a negative impact on the overall health of children and adolescents. Skeletal changes may be manifested by a disturbance of linear growth, lower bone mineral density, or structural and microarchitectonic changes that are associated with a high risk of fracture with bone turnover. Compared to the underlying disease, however, the manifestation of skeletal damage, except in some cases of pathological fractures and deformations, is unremarkable or

	may be completely absent. Apparently, therefore, this clinical aspect of comorbidity in children is often neglected. An increased risk of fractures in children has been found almost in all chronic disease states. The most significant changes are present in systemic inflammatory diseases and cancer diseases, with osteoporosis being caused partly by the underlying disease and partially toxic treatment. Bone Quality Assurance in Risk Groups of Pediatric Patients is now a routine component of diagnostic and therapeutic protocols in order to select a subgroup of children at high risk of fractures and to provide appropriate preventive treatment. Briefly, we will present some pathological conditions associated with the mineral density disorder that will be investigated in the present OSTEOPED grant project. Glucocorticoid-induced osteoporosis The most common causes of secondary osteoporosis in children include prolonged treatment with glucocorticoids. Although the "bone toxicity" of steroids has long been known, the pediatric population has long been overlooked. Their harmful effect on the growing skeleton can have far-reaching consequences for the child's organism (3). Corticosteroids interfere with the optimal balance between bone formation and degradation by direct and indirect extraskelatal patomechanisms. They inhibit osteoblast-mediated bone formation and, on the other hand, promote osteoclast-mediated bone resorption (1). While bone remodeling persists throughout steroid use, accelerated bone resorption is only transient and acts for a maximum of 6 to 12 months of treatment. Clinical application of glucocorticoids does not skip the neonatal period as both systemic and inhaled steroids are used in the prevention and a bronchopulmonary dysplasia. Controlled bone metabolism studies in preterm children treated with dexamethasone demonstrated a significant reduction in bone formation markers (specific bone alkaline phosphatase and osteocalcin) and slow bone growth (4). Post-natal glucocorticoids significantly exacerbate neonatal osteopenia and poor mineralization of the bone and may thus contribute to pathological fractures in the neonate period. Significant reductions in bone density and more frequent fractures in children with long-term corticosteroid therapy are confirmed by numerous observational studies. A metabolic osteopathy has been demonstrated in nearly 30% of children with inflammatory bowel disease, with loss of bone mass even higher than that of adult patients (5). Significant damage to bone metabolism is characteristically associated with rheumatic diseases. In terms of bone health, they are among the most vulnerable groups of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE), in which the direct osteoresorptive effect of glucocorticoids is added to the devastating immune disorder of the skeleton. According to a Canadian survey, compression fractures of vertebrae occur in 7% of children with rheumatological diseases, osteoporosis accounts for up to 64% of children with JIA and osteoporotic fractures of 22% of patients with SLE (6.7). Tumor diseases Another group of children at risk of osteoporosis and metabolic osteopathy are oncology patients. Tumor diseases, especially when associated with inactivity and unsatisfactory nutritional status, lead to a decreased bone mass. Findings in oncology pediatric patients indicate increased bone resorption (increase in collagen degradation markers) with unchanged osteoformation (normal ALP concentration, procollagen I C-terminal propeptide and serum osteocalcin). Increased osteoresorption and insufficient accumulation of bone mass accompanies various types of oncological chemotherapy (8). Cytotoxic agents have a negative effect on chondrocyte sensitivity to the growth hormone-IGF-1 axis. Since the growth plate is directly supplied by epiphyseal artery, cytotoxic chemotherapy directly affects cell division and damages the genetic material (9). From a perspective point of view, it is alarming that bone fragility will occur in children already at early stages of the disease. Up to 16% of children with acute lymphoblastic leukemia have compression fractures of vertebrae already in the first months of the disease (10). Osteopathy in rare metabolic disorders Skeletal complications of varying degrees often accompany inherited metabolic disorders and for many of them are characteristic phenotypic manifestations. Typical skeletal abnormalities occur in hypophosphatasia (fractures, osteoporosis, dental anomalies associated with low alkaline phosphatase), mucopolysaccharidosis (short limbs, kyphosis, low growth, facial dysmorphism), Gaucher disease (distal femoral deformities, osteopenia) peroxisomal disorders (punctate calcifications in epiphysis, limb shortening). Premature osteoporosis accompanies other hereditary metabolic disorders in which patients are setting up for lifelong dietary treatment (disorders of amino acid metabolism and carbohydrates). Bone tissue damage ranges from asymptomatic osteopenia to severe cartilage abnormalities, manifest osteoporosis, or degenerative sclerosis (8). Chronic pain and movement limitations due to bone changes adversely affect the quality of life of suffering children. Pathological changes in bone metabolism in rare metabolic diseases represent a specific osteological entity of childhood, requiring a comprehensive approach from physical therapy through pharmacological procedures to orthopedic intervention.
--	---

	Mental anorexia Long-term fasting and minimal fat stores in patients with mental anorexia cause serious health complications, including numerous endocrine and skeletal changes. Decreased nutritional deficiency as well as compensatory changes of the hypothalamic pituitary system, as the adaptive response of the organism to energy deprivation, contribute significantly to the loss of bone mass (11). Skeletal changes may affect a linear bone growth, a reduction in bone mineral density, structural and microarchitectonic changes that contribute to premature osteoporosis and an increased risk of fractures. Longitudinal studies have demonstrated that the anorectics do not achieve PBM, they have broken bone growth and bone mineral content and face 2-3 times higher risk of both vertebral and non-vertebral fractures (12) during adolescence. Osteopenia is present in up to 92% of women with MA and osteoporosis accounts for almost 40% of patients (13). From a prognostic point of view, it is important that, unlike healthy peers, who have continuous bone growths, anorectic patients still have low bone density even when they gain the weight (14). 3. Diagnosis of congenital and acquired childhood skeleton diseases is based on clinical examination, detailed X-ray examination, laboratory diagnostics, bone density measurement, and molecular-genetic examination is needed in skeletal dysplasias to confirm the precise type of disease. Molecular2L U-genetic examination in a selected group of skeletal dysplasias There is a lack of comprehensive clinical and genetic diagnostics of skeletal dysplasia in Slovakia, and it is therefore an urgent challenge to introduce molecular-genetic examination in children with skeletal deformities. An effective method from a time and financial point of view is the sequencing of the new generation (NGS). This method is the fastest-growing method of molecular genetics that has made a major breakthrough in the diagnosis of rare diseases, in prenatal diagnostics, pharmacogenomics, and the research of molecular pathophysiology of diseases. On the onset of this method, the limits of the standard Sanger DNA sequence method were assumed, such as time, material, and workload. In a single analysis, the NGS method is able to investigate in parallel a group of selected genes (panel sequencing), all genomic coding regions (WES) or even the entire human genome (WGS) in single reactions in single responses at a substantially lower cost. The implementation of innovative investigative methods in molecular diagnostics brings a significant advance in the quality of care for children with a skeletal development disorder in the Slovak Republic. Biochemical diagnostics and bone markers Laboratory diagnostics of osteoporosis and metabolic osteopathies include bone markers and densitometry (15, 16). The intensity of bone formation is determined from the serum concentration of the bone isozyme of alkaline phosphatase, osteocalcin and carboxy, or amino terminal telopeptide fragments of type 1 collagen (8). The telopeptides - CTx (C-terminal telopeptide fragment of collagen type 1) and NTx (N-terminal telopeptide fragment of collagen type 1), which are mainly examined in serum, are reported for bone resorption. Newer clinical studies draw attention to the role of fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in the failure of bone metabolism, particularly in trabecular skeletal homeostasis (17). In general, however, the interpretation of bone markers in children complicates the lack of reference data for individual age groups, as well as the fact that bone markers in children more closely correlate with actual growth rates than bone mineral change. On the other hand, bone turnover markers can predict subclinical bone loss even before they are densitometric. Densitometric examination Assessment of bone mass must be very cautious in children and adolescents using a comprehensive assessment of each individual. In pediatricians, densitometric parameters are evaluated with particular regard to the height of the figure and are expressed as Z-scores of BMD, the number of standard deviations that indicate the BMD deviation in healthy children of the same age and gender (18). The gold standard and, in practice, the most commonly used method is a dual energy X-ray absorptiometry (DXA), which measures the area density (aBMD) and axial skeleton (spine, femur, whole body density). By contrast, peripheral quantitative computed tomography (pQCT) measures volumetric density, is not affected by bone size, and can differentiate the trabecular and cortical bone density, which is valuable in assessing bone quality (19). The innovative densitometric methods as Trabecular bone score (TBS) can also evaluate the microarchitecture of bones. Conclusion Skeletal dysplasia and metabolic osteopathy are the current challenges of pediatric practice. Skeletal changes may vary from asymptomatic osteopenia to severe degenerative sclerosis or growth disorder. Implementation of innovative investigation methods into molecular diagnostics will bring significant progress in the quality of care for children with a skeletal development disorder in Slovakia. Early osteological diagnostic, including densitometry, can minimize devastating damage to the "growing" skeleton and reduce the serious morbidity of young individuals. Primary prevention of bone health in the young generation is a priority medical area of global health policy in all developed health countries.
--	---

		1.Daje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H, et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. <i>Int J Eat Disord</i> 2014; 47: 458-466. 2.Dede A, Lyritis GP, Tournis S. Bone disease in anorexia nervosa <i>Hormones</i> 2014; 13:38-56. 3.Fazeli PK, Faje AT, Cross EJ, Lee H, Rosen CJ, Boussein ML, Klibanski A. Serum FGF-21 levels are associated with worsened radial trabecular bone microarchitecture and decreased radial bone strength in women with anorexia nervosa. <i>Bone</i> 2015; 77: 6-11. 4.Garcia Aham MT, Munce Calvo MT, Martinez G, Barrios V, Hawlens T, Argente J. Regional skeletal bone deficit in female adolescents with anorexia nervosa: Influence of the degree of malnutrition and weight recovery in a two year kongitudinal study. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2002; 20: 1228-1231. 5.Golden NH. Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa. <i>Adolesc Med</i> 2003; 14: 97-108. 6.Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, et al. Predictors of mortality in eating disorders. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2003; 60:179. 7.Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, et al. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. <i>Bone</i> 2010; 46:458. 8.Lawson E, Miller KK. Anorexia nervosa:Endocrine complications and their management. UpToDate 2016. 9.Miller KK, Lee EE, Lawson EA, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2931-7. 10.Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2006; 91:2931-2937. 11.Misra M, Miller KK, Bjarnson J, et al. Alterations in growth hormone secretory Dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2003; 88:5615. 12.Misra M, Golden NH, Katzam DK. State of art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. <i>Int J Eat Disord</i> 20016; 49: 276-292. 13.Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. 2012, 250s, ISBN: 9788089171941 14.Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, Klibanski A, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002; 87: 4177-85. 15.Stoving RK, Chen JW, Glitborg D, et al. Bioactive insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein – 1 in anorexia nervosa. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007; 92:2323. 16.Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders. A nationwide register study. <i>Int J Eat Disord</i> 2002; 32:301-308. 17.Wei W, I A. Dutchak P, Xunde Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, Goetz R, Mohammadi M, Gerard RD, Dechow PC, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Wan Y. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ. <i>Proc Natl Acad Sci</i> 2012;109:3143–8.
B	Ciele projektu	Hlavným cieľom projektu <i>OSTEOPED</i> je implementovať inovatívne vyšetrovacie metódy do diagnostiky skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii. Konkrétne ciele: 1. Etablovať denzitometrické vyšetrenie dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) do štandardných diagnostických a terapeutických protokolov v rizikovej skupine detí s metabolickými osteopatiami (ortopedické a reumatologické choroby, chronické nefropatie, mentálna anorexia, onkologické ochorenia, genetické choroby a dedičné metabolické poruchy, zápalové ochorenia čreva, endokrinopatie a ďalšie) 2. Implementovať metódu sekvenovania novej generácie (NGS) do molekulovo-genetickej diagnostiky skeletálnych dysplázií. Zriadiť DNA banku pre deti s najčastejšími skeletálnymi dyspláziami. Súčasťou tejto banky bude podrobná klinická a röntgenologická dokumentácia pacienta. 3. Navrhnuť odporúčania na vyšetrenie senzitivných kostných markerov v rizikovej skupine detskej populácie vrátane nových markerov kostného obratu na detekciu včasných subklinických zmien skeletu (FGF-21) 4. Vypracovať preventívne postupy u detí so subklinickou metabolickou osteopatiou. Z problematiky detskej osteológie sme v ostatných rokoch publikovali a aktívne prezentovali viaceré príspevky, ktoré boli prednesené na pediatrických a osteologických kongresoch na Slovensku aj v zahraničí. Ciele predkladaného projektu tak veľmi úzko nadväzujú na aktivity realizované v danej oblasti v predchádzajúcom období.
	Objectives of the Project	The main objective of the OSTEOPED project is to implement innovative investigation methods for the diagnosis of skeletal dysplasia and premature osteoporosis in the pediatric population. Specific objectives: 1. Establish DXA in standard diagnostic and therapeutic protocols in a high-risk group of

		children with metabolic osteopathies (orthopedic and rheumatological diseases, chronic nephropathy, mental anorexia, oncological diseases, genetic diseases and rare metabolic disorders, inflammatory bowel disease, endocrinopathies and others) 2. Implement a new generation (NGS) sequencing method in molecular-genetic diagnostics of skeletal dysplasias. Set up a DNA bank for children with the most common skeletal dysplasias. This bank will include detailed clinical and X-ray documentation of the patients. 3. Create recommendations for examining sensitive bone markers in the risk group of pediatric population, including new bone turnover markers for the detection of early subclinical skeletal changes (FGF-21) 4. Develop preventive procedures in children with subclinical metabolic osteopathy. We have published and actively presented several articles on pediatric and osteological congresses in Slovakia and abroad during the last years. The objectives of the project are thus very closely linked to the activities carried out in the given area in the previous period.
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Projekt OSTEOPED rieši klinicky závažnú problematiku skletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v detskom veku. Predložený vedecko-výskumný projekt svojim vedeckým zameraním spĺňa podmienky stanovené pre podporované oblasti „Inovatívne a diagnostické terapeutické postupy a produkty personalizovanej precíznej medicíny“ v tematickom okruhu: • inovatívne molekulové metódy na diagnostiku skletálnych dysplázií na Slovensku • personalizovaná diagnostika vrodených ochorení kostí a peronalizovaná liečba zber, uchovanie a spracovanie biologického materiálu detí so skletálnymi dyspláziami • štandardy pre diagnostiku a liečbu predčasnej osteoporózy v detskej populácii • nová technológia používaná na diagnostiku vrodených ochorení kostí a skeletu v detskom veku • monitorovanie kostného zdravia v rizikovej skupine detí Riešenie projektu prinesie nové klinické poznatky a demografické údaje o osteoporóze v rizikovej skupine detskej populácie na Slovensku. Získané výsledky sa môžu priamo implementovať do širokej klinickej praxe formou odborného usmernenia. Zavedenie vyšetrovacieho postupu na včasnú diagnostiku poruchy kostného metabolizmu u detí a vypracovanie preventívnych liečebných stratégií prispeje k zníženiu sprievodnej komorbidity detí so závažnými chronickými chorobami a zlepší kvalitu celkového zdravia mladej generácie.
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	The OSTEOPED project solves the clinically significant problem of skeletal dysplasia and premature osteoporosis in childhood. The submitted scientific research project fulfills the conditions set for the supported areas "Innovative and Diagnostic Therapeutic Procedures and Products of Personalized Precision Medicine" in the thematic area: • innovative molecular methods for the diagnosis of skeletal dysplasia in Slovakia • personalized diagnosis of congenital bone diseases and personalized treatment collecting, preserving and processing biological material of children with skeletal dysplasias • standards for the diagnosis and treatment of premature osteoporosis in pediatric populations • New technology used to diagnose congenital bone and skeletal disorders in childhood • Bone health monitoring in the risk group of children. The project's impact will bring new clinical findings and demographic data on osteoporosis in the risky group of children in Slovakia. The results obtained can be directly implemented in a broad clinical practice in the form of expert guidance. The introduction of a screening procedure for early diagnosis of bone metabolism disorders in children and the development of preventive treatment strategies will contribute to reducing concomitant comorbidity of children with severe chronic diseases and will improve the overall health of the young generation.
	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Projekt OSTEOPED zavedie inovatívne metódy do diagnostiky najčastejších vrodených (skeletálne dysplázie) a získaných metabolických osteopatií (osteoporóza) v pediatickej populácii. Vzhľadom na heterogénne genetické pozadie skeletálnych dysplázií a komplexný fenotyp je nevyhnutné stanoviť genetickú etiológiu na upresnenie individuálnej prognózy. Identifikácia defektu kauzálnych génov a mutácií proteínov metódou sekvenovania novej generácie (NGS) a najmä celogenóve sekvenovanie (WGS) určí definitívnu diagnózu, umožní individuálnu stratifikáciu a predikciu prognózy postihnutého jedinca. Metóda NGS je schopná pri podstatne menších nákladoch v jednej analýze paralelne vyšetriť skupinu vybraných génov (panelové sekvenovanie), všetky kódujúce oblasti genómu (celoexómové sekvenovanie – WES) alebo dokonca celý ľudský genóm (celogenómové sekvenovanie – WGS) a to v jednej reakcii. Navyše, správna diagnóza poskytne validnú informáciu o miere genetického rizika a potrebe včasnej prenatálnej diagnostiky. Okrem <u>dostupnosti</u> molekulovo-genetického vyšetrenia pre slovenských pacientov možno reálne predpokladať aj <u>zníženie ceny</u> za vyšetrenie v porovnaní so zahraničnými pracoviskami, v ktorých sa genetické vyšetrenie pre pacientov so skletálnymi

		dyspláziami zo Slovenskej republiky toho času realizuje. Predkladaný projekt OSTEOPED zmapuje výskyt osteoporózy v rizikových skupinách pediatrickej populácie a vypracuje odborné usmernenie na diagnostiku a liečbu detskej osteoporózy a metabolických osteopatií s implementáciou kostných biomarkerov a denzitometrického vyšetrenia do štandardných diagnostických a terapeutických protokolov (ortopedické a reumatologické choroby, chronické nefropatie, mentálna anorexia, onkologické ochorenia, genetické choroby a dedičné metabolické poruchy, zápalové ochorenia čreva, endokrinopatie). Na Slovensku doteraz neexistuje pediatrické pracovisko so zameraním na problematiku detskej osteológie. Preto zriadenie špecializovaného pediatrického osteologického centra bude mať mimoriadny prínos pre širokú pediatrickú prax. Komplexná osteologická diagnostika vrátane molekulovo-genetického a denzitometrického vyšetrenia môže minimalizovať devastujúce poškodenie „rastúceho“ skeletu a znížiť závažnú morbiditu mladých jedincov. Poskytnutá dotácia MZ SR by akcelerovala rozvoj zdravotnej starostlivosti o detských pacientov s metabolickým ochorením kostí a umožnila by plnohodnotné začlenenie pracoviska do európskej referenčnej siete pracovísk so starostlivosťou o pacientov s daným ochorením.
	Potential impact of your results for the clinical practice	The OSTEOPED project introduces innovative methods to diagnose the most common congenital (skeletal dysplasia) and acquired metabolic osteopathies (osteoporosis) in the pediatric population. Given the heterogeneous genetic background of skeletal dysplasia and the complex phenotype, it is necessary to determine the genetic aetiology and thus specify the individual prognosis. Identification of causal gene defects and protein mutations by new generation sequencing (NGS) and in particular celogenous sequencing (WGS) determines a definitive diagnosis, allows individual stratification and prediction of the prognosis of the affected individual. In a single analysis, the NGS method is able to investigate in parallel a group of selected genes (panel sequencing), all genome coding (WES) or even the entire human genome (WGS) in a single reaction at a considerably lower cost. Additionally, the final diagnosis will provide valid information on the degree of genetic risk and the need for early prenatal diagnosis. Besides the availability of molecular-genetic testing for Slovak patients, it is realistic to expect lowering the cost of examination compared to foreign laboratories where genetic testing for patients with skeletal dysplasias from the Slovak Republic is at that time realized. The presented OSTEOPED project focuses on the occurrence of osteoporosis in risk groups of the pediatric population and develops a professional guidelines for the diagnosis and treatment of childhood osteoporosis and metabolic osteopathies with the implementation of bone biomarkers and densitometric examination in standard diagnostic and therapeutic protocols (orthopedic and rheumatological diseases, chronic nephropathy, mental anorexia, diseases, genetic diseases and heritable metabolic disorders, inflammatory bowel diseases, endocrinopathies). There is no pediatric center in Slovakia specialized on childhood osteology. Therefore, the establishment of a specialized pediatric osteological center will have an extraordinary contribution to a broad pediatric practice. Complex osteological diagnostics, including molecular-genetic testing and densitometric examinations, can minimize devastating damage to the "growing" skeleton and reduce the serious morbidity of young individuals. The subsidy provided by the Ministry of Health would accelerate the development of health care for pediatric patients with metabolic bone disease and would allow for the full integration of the center into the European Skeletal dysplasia reference network
	Vedecko-technologická excelentnosť	Predkladaný projekt OSTEOPED má charakter translačného výskumu (bench-to bedside) a slúži na prenos poznatkov zo základného biomedicínskeho výskumu do klinickej praxe. Tématicky rieši naliehavú potrebu pediatrickej praxe, keďže porucha kostného metabolizmu a osteoporóza patrí k najzávažnejším komplikáciám a prispieva k vysokej komorbidite detí s chronickými chorobami. Riešiteľský kolektív je multidisciplinárny, pozostáva z tímu klinikov (nefrológ, endokrinológ, klinický genetik, molekulárny biológ, ortopéd) zaoberajúcich sa poruchami kostného metabolizmu v detskom aj dospelom veku. Odborná profilácia vedeckého tímu v plnom rozsahu pokrýva diapazón plánovaných klinických a laboratórnych vyšetrení. NÚDCH združuje terciárne centrá pre deti a dospievajúcich s rizikom poškodenia kostného metabolizmu v rámci SR a disponuje špičkovou dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA), ktorá meria plošnú denzitu (aBMD) a osový skelet (chrbticu, femur, celotelovú denzitu). V r. 2015 sa pôde NÚDCH vytvorila pracovná skupina špecialistov (OSTEOPED), ktorí zabezpečujú multidisciplinárny prístup v manažmente detí s vrodenými a získanými osteopatiami. Nevyhnutnou súčasťou komplexnej diagnostiky je však molekulovo-genetické vyšetrenie a identifikácia kauzálnych génov a proteínov spôsobujúcich poruchu skeletu, ktorá nie je v súčasnosti dostupná na Slovensku. Na pracovisku genetickej diagnostiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH sú plne etablované metódy panelového a exómového sekvenovania s bioinformatickou analýzou dát použitím vysoko účinných softvérov. Pri získaní grantu a dotácií MZ SR dokážeme v plnej miere zabezpečiť inovatívnu molekulovo-genetickú diagnostiku metódami NGS

		pre deti so skeletálnymi dyspláziami z celého Slovenska. Ambíciou projektu OSTEOPED je štandardizovať a zaviesť moderné senzitívne osteomarkery do klinickej praxe, ktoré môžu detegovať poruchu kostného minerálu ešte predtým ako je priekazná denzitometricky. Inovatívna diagnostika môže zásadne ovplyvniť preventívne stratégie a v konečnom dôsledku zlepšiť kvalitu života chorých detí. Laboratórna analýza biomarkerov sa bude vykonávať na Ústave molekulárnej biomedicíny LF UK (Doc. Šebeková, DrSc.), na výskumnom pracovisku s vysokým vedeckým kreditom v medzinárodnom meradle. Nadväznosť pediatrického a špičkového osteologického pracoviska V. Internej kliniky LFUK a UNB zabezpečí vedeckú a klinickú kontinuitu projektového zámeru ako aj rýchlejší a efektívnejší prenos výsledkov základného výskumu do širokej lekárskej praxe. Jedinečná vedecká a klinická excelentnosť projektu poskytne komplexný pohľad na kostné zdravie naprieč rizikovou populáciou. Výstup projektu tak bude priamo vplyvať nielen na starostlivosť o pacienta v detstve ale aj v dospelosti. Poskytnutá dotácia MZ SR by akcelerovala rozvoj zdravotnej starostlivosti o detských pacientov s metabolickými osteopatiami a umožnila by plnohodnotné začlenenie pracoviska do európskej referenčnej siete pracovísk so starostlivosťou o pacientov s daným ochorením. Projekt OSTEOPED veľmi úzko nadväzuje na vedecko-výskumné aktivity riešiteľského kolektívu z problematiky osteológie v predchádzajúcom období.
	Scientific and Technological Excellence	The submitted OSTEOPED project has the character of bench-to-bedside and serves to transfer knowledge from basic biomedical research to clinical practice. The topic addresses the urgent need for pediatric practice, as bone metabolism and osteoporosis is one of the most serious complications and contributes to the high comorbidity of children with chronic diseases. The research team is multidisciplinary, consisting of a team of clinicians (nephrologist, endocrinologist, clinical genetics, molecular biologist, orthopedic) dealing with disorders of bone metabolism in children and adults. The professional profile of the scientific team fully covers the range of planned clinical and laboratory examinations. NÚDCH brings together tertiary centers for children and adolescents at risk of bone metabolism damage within the SR, and has a modern dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) that measures the flatness (aBMD) and axial skeleton (spine, femur, whole body density). In r. In 2015, NÚDCH has established a working group of specialists (OSTEOPED) who provide a multidisciplinary approach to the management of children with congenital and acquired osteopathies. An essential part of complex diagnostics is molecular-genetic examination and identification of causal and skeletal-related proteins, which is currently not available in Slovakia. At the Genetic Laboratory of the Department of Pediatrics LFUK and NÚDCH are fully established methods of panel and exom sequencing with bioinformatic data analysis using high-efficiency software. In obtaining a grant and financial support from the Ministry of Health, we are able to fully provide innovative molecular-genetic diagnostics with NGS for children with skeletal dysplasias from all over Slovakia. The ambition of the OSTEOPED project is to standardize and introduce modern, sensitive biomarkers into clinical practice that can detect a bone mineral disorder even before of densitometric exhibition. Innovative diagnostics can fundamentally influence preventative strategies and, ultimately, improve the quality of life of sick children. Laboratory analysis of biomarkers will be carried out at the Institute of Molecular Biomedicine at the Faculty of Medicine, Comenius University (Doc. Šebeková, DrSc.), at a research institute with a high scientific international credit The cooperation between the Pediatric and Adult Osteological Clinic of the V. department of Internal Medicine of LFUK and UNB will ensure the scientific and clinical continuity of the project plan as well as the faster and more efficient transfer of basic research results into broad medical practice. The unique scientific and clinical excellence of the project will provide a comprehensive view of bone health across the risk population. Thus, the output of the project will directly affect not only patient care in childhood but also in adulthood. The financial support provided by the Ministry of Health would accelerate the development of healthcare for pediatric patients with metabolic osteopathies and would allow for the full integration of the workplace into the European reference network. The OSTEOPED project closely follows the scientific and research activities of the team in osteology in the previous period.
F	Inovativnosť projektu	Na Slovensku v súčasnosti nie je pediatrické centrum, ktoré by zabezpečovalo multidisciplinárny diagnostický a terapeutický manažment detí s vrodenými a získanými chorobami skeletu. Inovativnosť projektu spočíva v zriadení vysokošpecializovaného osteologického centra a zavedení moderných vyšetrovacích metód u detí a dospievajúcich s poruchou kostného minerálneho metabolizmu. Molekulovo-genetická diagnostika umožní klasifikáciu najčastejších skletálnych dysplázií, ich personalizovaný manažment a predikciu prognózy. Zavedenie moderných senzitívnych biomarkerov na posúdenie dynamického vývoja kostného metabolizmu môže detegovať subklinické straty kostnej hmoty ešte predtým ako sú priekazné denzitometricky a zlepšiť kvalitu života chorých detí. Včasná detekcia porúch kostného zdravia u mladých jedincov môže zabrániť trvalému poškodeniu skeletu a zásadne ovplyvniť preventívne stratégie zamerané na zvýšenie

		kvality verejného zdravia.
	The Project Innovation	Currently, there is no pediatric center in Slovakia that would provide multidisciplinary diagnostic and therapeutic management of children with congenital and acquired skeletal diseases. The innovative nature of the project is to introduce modern methods of investigation in children and adolescents with bone mineral metabolism disorders. Molecular genetic diagnostics will allow the classification of the most common skeletal dysplasias, their personalized management and prediction of prognosis. The introduction of modern sensitive biomarkers to assess the dynamic development of bone metabolism can detect subclinical bone loss before exhibited by densitometry and improves the quality of life of sick children. Early detection of bone disorders in young individuals can prevent permanent damage to the skeleton and significantly affect preventive strategies to improve the quality of public health.
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	Pracovná činnosť 1 – Zostavenie algoritmu a zriadenie DNA banky Termín realizácie: 12. 2018 – 12. 2019 Hlavnou aktivitou v rámci 1. pracovného balíka bude zostavenie algoritmu na skrining rizikových skupín detí s poškodením kostného metabolizmu a skeletu na základe úzkej spolupráce s terciárnymi centrami pre detskú ortopédiu, reumatológiu, endokrinológiu nefrológiu, pre dedičné metabolické poruchy. Paralelne bude zriadená DNA banka pre všetky deti so skletálnymi dyspláziami. Súčasťou DNA banky okrem archivácie izolovanej DNA bude kompletná rtg a klinická dokumentácia. Prvá etapa bude predstavovať prípravnú fázu – vytvorenie metodického postupu, určenie kontaktných osôb v zainteresovaných klinických a ambulantných pracoviskách, ktoré budú dohliadať na špeciálne podmienky odberu, transportu a uchovávanía vyšetřovaného biologického materiálu. Klinickí pracovníci zabezpečia selekciu pacientov s rizikom metabolických osteopatií a vyplnenie dotazníka o klinických údajoch, stravovacích zvyklostiach so zameraním na metabolizmu kalcia, fosforu, fyzickú aktivitu a osteotoxickú liečbu. Predpokladáme vyšetřenie súboru približne 300 detí. Súčasťou pracovnej činnosti je zber klinických dát a vyhodnotenie dotazníkov s prípravou materiálov do publikácií. Pracovná činnosť 2 – príprava knižníc k panelovému a exómovému sekvenovaniu, vyšetřenie osteomarkerov a denzitometrické vyšetřenie dvojenergetickou rontgenovou absorpciometriou (DXA) Termín realizácie: 01. 2019 – 12. 2020 Východiskovou aktivitou v rámci 2. pracovného balíka bude koordinácia a štandardizácia vyšetřovacieho postupu porúch kostného metabolizmu (molekulárno- genetické, biochemické a denzitometrické) 1) tvorba genomických knižníc k panelovému a exómovému sekvenovaniu bude prebiehať podľa postupov odporúčaných výrobcom. Panelové sekvenovanie bude zahŕňať analýzu génov zahrnutých v etiológií skletálnych dysplázií. Predmetom analýzy budú nielen kódujúce oblasti génov, ale aj exón-intrónové spojenia. Exómové sekvenovanie bude prebiehať použitím niektorého z komerčných kitov umožňujúcich analýzu viac ako 95% všetkých kódujúcich oblastí ľudského genómu. Sekvenačná analýza bude prebiehať využitím sekvenačnej služby na genetických analyzátoroch zvolených v závislosti od veľkosti pripravených knižníc. 2) U každého dieťaťa s metabolickou osteopatiou paralelne odoberieme biologický materiál (krv a moč) na vyšetřenie: - štandardných parametrov (Ca²⁺ Ca, P, Mg, ALP, albumín, kreatinín, ALP, vitamín D, PTH, homocysteín - Ca/kreatinín v ranej vzorke moču, odpad Ca, P a Mg v 24- hod. moči; - špecifické markery osteoresorpcie (CTx - C-terminálny telopeptid kolagénu, NTX) - špecifické markery osteoformácie (osteokalcín, prokolagén typ I.) - nové biomarkery (FGF-21). - u pacientov s mentálnou anorexiou doplníme kompletne vyšetřenie hormonálneho profilu (LH, FSH, STH-IGF-1, estradiol, progesterón, kortizol) - vyšetříme telesné kompartmenty pomocou bioimpedancie. 3) Súčasne u všetkých probandov vyšetříme kostnú densitu dvojenergetickou rontgenovou absorpciometriou (DXA), ktorá meria plošnú densitu (aBMD) a osový skelet (chrbticu, femur, celotelovú densitu). Namerané hodnoty zhodnotíme ako Z-skóre adjustované na vek a pohlavie (Z-skóre BMD), alebo ako absolútnu hodnotu v gramoch minerálu na cm². U detí s poruchou rastu výsledky z-skóre budú adjustované na kostný vek. Vo výsledkoch celotelovej DXA budeme hodnotiť kostné tkanivo, svalové tkanivo a ostatné mäkké tkanivá, ako aj tukové tkanivo v gramoch a v percentuálnom zastúpení. Denzitometrické parametre vyhodnotíme so zreteľom najmä na výšku postavy a vyjadríme percentuálne. Parametre kvality kosti zhodnotíme

		určením trabekulárneho skóre (TBS). Vertebrálne deformity (fraktúry) v Th a LS oblasti chrbtice vyhodnotíme bočným morfometrickým skenom (VFA). U novorodencov s rizikom poruchy kostného minerálu okrem molekulovo-genetického vyšetrenia vykonáme aj usg denzitometrické vyšetrenie. Výsledky osteomarkerov a denzitometrického vyšetrenia spracujeme podľa jednotlivých skupín do excelovskej tabuľky k príprave štatistickej analýzy. Pracovná činnosť 3 – genotypovo-fenotypová analýza skeletálnych dysplázií a analýza kostných biomarkerov vrátane FGF-21 a parametrov denzitometrie Termín realizácie: 01. 2020 – 03. 2021 1) Cieľom tretej etapy bude analyzovať a interpretovať sekvenčné dáta, Analýza získaných dát bude prebiehať použitím vysoko sofistikovaných softvérov umožňujúcich nielen kontrolu, vizualizáciu a funkčnú interpretáciu genetických zmien, ale aj predikciu patogenicity identifikovaných variantov. Výsledky genetickej analýzy použitím jednotlivých metód budú vzájomne porovnávané s cieľom zhodnotiť všetky parametre potrebné pre rýchlu rutinnú diagnostiku so zachovaním potrebnej senzitivity a špecificity. 2) paralelne vyhodnotíme výsledky kostných biomarkerov vrátane FGF-21 a dát denzitometrie, so zreteľom na špecifickú interpretáciu podľa auxologických a endokrinných parametrov. Výsledky štatisticky spracujeme multivariačnou analýzou medzi kostnými markermi a parametrami denzity a kvality kostí (BMD, TBS, VFA a celotelová kompozícia). 3) Predmetom genotypovo-fenotypovej analýzy bude korelácia vzájomných vzťahov medzi identifikovanými genetickými zmenami s klinickým prejavom ochorenia. Získané výsledky budú publikované v zahraničných a domácich odborných časopisoch a prezentované aj formou prednášok na medzinárodných osteologických a pediatrických podujatiach. Súčasťou pracovného balíka č. 3 je napísanie Záverečnej správy.
	Work Activities (activities and time schedule)	Work Activity 1 - Assemble the algorithm and set up a DNA bank Term of implementation: 12. 2018 - 12. 2019 The main activity within the 1st package will be the creation of an algorithm for the screening of risk groups of children with bone metabolism and skeletal damage based on close cooperation with tertiary centers for pediatric orthopedics, rheumatology, endocrinology, nephrology and hereditary metabolic disorders. In parallel, a DNA bank will be set up for all children with skeletal dysplasias. The DNA bank, in addition to archiving isolated DNA, will be kept complete X-ray and clinical documentation. The first stage will be the preparatory phase - the creation of a methodical procedure, the identification of contact persons in the affected clinical and outpatient departments, which will supervise the special conditions for the collection, transport and storage of the investigated biological material. Clinicians will select patients at risk of metabolic osteopathies and complete a clinical data questionnaire, eating habits focusing on calcium, phosphorus, physical activity and osteotoxicity. We are considering examining a cohort of about 300 children. Part of the work is collecting clinical data and evaluating questionnaires to prepare the materials for publications. Work activity 2 - libraries for panel and exome sequencing, osteomarker examinations and densitometry with double energy X-ray absorptiometry (DXA) Term of implementation: 01. 2019-12. 2020 The initial activity under the 2nd work package will be to coordinate and standardize the investigation methods of bone metabolism disorders (molecular genetic, biochemical and densitometric data) 1) generation of genomic libraries for panel and exon sequencing will be performed according to the manufacturer's recommended procedures. Panel sequencing will include analysis of genes involved in the aetiology of skeletal dysplasia. The subject of the analysis will be not only the coding regions of the genes but also the exon-intron connections. Exome sequencing will be performed using one of the commercial kits allowing for analysis of more than 95% of all human genome coding regions. Sequencing analysis will be performed by sequencing on genetic analyzers selected depending on the size of the libraries prepared. 2) the biological material (blood and urine) will be examined for: - standard parameters (Ca²⁺ + Ca, P, Mg, ALP, albumin, creatinine, ALP, Vitamin D, PTH, homocysteine - Ca / creatinine in the morning urine sample, Ca, P and Mg in 24 hours. urine; - specific osteoresorption markers (CTx-C-terminal telopeptide collagen, NTX) - specific markers of osteoformation (osteocalcin, procollagen type I) - new biomarkers (FGF-21). - in patients with mental anorexia also hormonal profile will be investigated (LH, FSH, STH, IGF-1, estradiol, progesterone, cortisol)

		- Bioimpedance analysis for body composition measurement will be performed 3) all probands will undergo a bone densitometry by double energy X-ray absorptiometry (DXA), which measures the area density (aBMD) and axial skeleton (spine, femur, whole body density). We express the measured values as Z-score adjusted for age and sex (Z-score BMD), or as the absolute value in grams of mineral per cm². In children with growth failure, the score will be adjusted to bone age. The whole-body DXA scanning allows a measurement of bone tissue, muscle tissue and other soft tissues as well as fatty tissue in grams and percentages. We evaluate the densitometric parameters with respect to the height of the figure and we express it in percentage. We evaluate bone quality parameters by determining trabecular score (TBS). Vertebral deformities (fractures) in the Th and LS of the spine are evaluated by lateral morphometric scanning (VFA). In newborns with a risk of bone mineral disturbance in addition to molecular- genetic testing will be performed an usg densitometry. Results of osteomarkers and densitometric examinations are processed according to of the individual groups for the statistical analysis. Work Activity 3 - Genotypic-phenotype analysis of skeletal dysplasias a bone biomarker analysis including FGF-21 and densitometry parameters Date of realization: 01. 2020 – 03. 2021 1. The third step will consist of analysis and interpretation of sequencing data using highly sophisticated software that allows control, visualization, and functional interpretation genetic changes as well as the pathogenicity of the identified variants. The results of genetic analysis using individual methods will be mutually exclusive compared to evaluate all the parameters needed for fast routine diagnostics while maintaining the necessary sensitivity and specificity. 2. In parallel, we will evaluate the results of bone biomarkers, including FGF-21, and densitometry data, taking into account the specific interpretation according to auxological and endocrine parameters. Results are statistically processed by multivariate analysis between bone markers and bone density / parameters (BMD, TBS, VFA and whole body composition). 3) The genotype-phenotypic analysis will correlate the relationships between the identified genetic changes with the clinical manifestation of the disease. The results obtained will be published in foreign and domestic scientific journals and presented on international osteological and pediatric congresses. Part of work package no. 3 is the final report.
H	Výsledky projektu	PC č. 1. - Zostavenie algoritmu a zriadenie DNA banky Vytvorený algoritmus vyhľadávania rizikových detí s poruchou kostného metabolizmu povedie k vypracovaniu metodického usmernenia o indikačných kritériách na vyšetrenie špecifických kostných markerov (osteoresorpcie a osteoformácie) a densitometrické vyšetrenie pri ochoreniach asociovaných s metabolickými osteopatiami a osteoporózou. Zriadenie DNA banky detí so skeletálnymi dyspláziami. PC č. 2. Vyšetrenie osteomarkerov a densitometrické vyšetrenie dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) resp usg (novorodenci) Praktickým výstupom pracovnej činnosti č. 2 je vytvorenie: - knižnic k panelovému a exómovému sekvenovaniu - štandardných noriem špecifických markerov osteoresorpcie (CTx - C-terminálny telopeptid kolagénu, NTX) a špecifických markerov osteoformácie (osteokalcín, prokolagén typ I.) a nových osteomarkerov (FGF-21) pre detský vek. - určenie senzitivity a špecifity jednotlivých kostných biomarkerov pri hodnotení kostného obratu so zreteľom na dynamický vývoj skeletu a pre detekciu subklinických strát kostnej hmoty. - Metodický postup na hodnotenie parametrov kostnej denzity (aBMD, BMC v lumbálnej oblasti chrbtice a „total hip“) meranej dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) v rôznych vekových skupinách detí. Pre novorodencov aplikovať usg densitometrické vyšetrenie - Diagnostika kvality kosti podľa trabekulárneho skóre (TBS). Identifikácia vertebrálnych deformít v Th a LS oblasti chrbtice bočným morfometrickým skenom (VFA). PC č. 3. Genotypovo- fenotypová analýza a multivariačná korelácia osteomarkerov a densitometrických parametrov. Identifikácia kauzálnej mutácie génu je nevyhnutná pre klasifikáciu ochorenia a personalizovaný diagnostický a terapeutický manažment. Genotypovo-fenotypová analýza a multivariačná korelácia získaných výsledkov povedie k vypracovaniu odborného metodického usmernenia MZ SR pre diagnostiku a liečbu detskej osteoporózy a metabolických osteopatií. Racionálny diagnostický algoritmus na zistenie kvality kostného tkaniva umožní včas vyselektovať detí s vysokým rizikom fraktúr a poskytnúť vhodnú preventívnu liečbu. Klinická aplikácia moderných postupov na predikciu porúch kostného zdravia u mladých jedincov môže zabrániť trvalému poškodeniu skeletu a zásadne ovplyvniť preventívne

		stratégie zamerané na zvýšenie kvality verejného zdravia.
	Project Results	Work Activity no. 1. - Algorithm and establishment of bank DNA The work out algorithm will serve as a guideline for indication of specific bone markers (osteoresorption and osteoformation) and densitometry in children with metabolic osteopathies and osteoporosis. Establishment of DNA bank for storage of an individuals genetic material of patients with skeletal dysplasias. Work Activity no. 2. - Examination of osteomarkers and bone mineral density measurement by double energy X-ray absorptiometry (DXA) or usg (neonatal) Practical results of work activities no. 2 are as follows: - the creation of genetic libraries for panel and exom sequencing - standardize a measurement of specific markers of osteoresorption (CTx - C-terminal • collagen telopeptide, NTX) and specific markers of osteoformation (osteocalcin, Procollagen type I) and new osteomarkers (FGF-21) according to the age group - Determine the sensitivity and specificity of the biomarkers for bone turnover with respect to dynamic skeletal development - bone density parameters (aBMD, BMC in the lumbar spine and "total hip") measured by a double energy X-ray Absortiomerty (DXA) in different age groups of children. - Apply a bone mineral density measurement to newborns - Assesment of bone quality architecture by trabecular score (TBS). - Identification of vertebral deformities in the Th and LS of the lateral spine by morphometric scanning (VFA). Work Activity no. 3. - Genotype-phenotype analysis and multivariate correlation of osteomarkers and densitometric parameters. Identification of causal gene mutation is essential for disease classification and personalized diagnostic and therapeutic management. The genotype-phenotype analysis and the multivariate correlation of the obtained data will lead to the development of a methodological guideline of the Ministry of Health of the Slovak Republic for the diagnosis and treatment of childhood osteoporosis and metabolic osteopathies in pediatric population A rational diagnostic algorithm for the detection of bone tissue quality might select children at high risk of fracture and to provide appropriate preventive treatment. The clinical application of modern procedures to predict bone disorders in young individuals can prevent permanent skeletal damage and significantly influence preventive strategies to improve the quality of public health.
I	Prínosy projektu	Od projektu OSTEOPED sa očakáva: 1) zavedenie inovatívnej molekulo-genetickej diagnostiky skeletálnych dysplázií na Slovensku a zriadenie pediatrického osteologického centra. 2) zlepšenie diagnostiky porúch kostného metabolizmu a metabolických osteopatií v detskej populácii; 3) implementácia denzitometrického vyšetrenia dvojenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) do diagnostických a terapeutických protokolov v rizikovej skupine detí s metabolickými osteopatiami (ortopedické a reumatologické choroby, chronické nefropatie, mentálna anorexia, onkologické ochorenia, genetické choroby a dedičné metabolické poruchy, zápalové ochorenia čreva, endokrinopatie a ďalšie); 4) vypracovanie odborného metodického usmernenia na diagnostiku a liečbu detskej osteoporózy a metabolických osteopatií. 5) vypracovanie účinných preventívnych stratégií na ochranu kostného zdravia u mladých jedincov.
	Project Benefits	The OSTEOPED project benefits are expected as follows: 1) the introduction of innovative molecular-genetic diagnostics of skeletal dysplasia in Slovakia and the establishment of a pediatric osteological center; 2) improving the diagnosis of bone metabolism and metabolic osteopathies in pediatric populations; 3) Implementation of DXA in the diagnostic and therapeutic protocols in the risk group of children with metabolic osteopathies (orthopedic and rheumatological diseases, chronic nephropathy, mental anorexia, oncological diseases, genetic diseases and hereditary metabolic disorders, inflammatory bowel disease, endocrinopathy and others); 4) development of expert guidelines for the diagnosis and treatment of childhood osteoporosis and metabolic osteopathies; 5) developing effective preventive strategies to protect bone health in young individuals.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	Zodpovedná riešiteľka sa dlhodobo intenzívne venuje problematike metabolickej osteopatie pri chronických progresívnych nefropatiách, u detí s chronickým zlyhaním obličiek a po transplantácii obličky. Na Slovensku ako prvá zaviedla vyšetrenie fibroblastového faktora 23 (FGF-23) pri kostno-cievnej chorobe a poukázala na kauzálny vzťah medzi metabolickou osteopatiou a kardiovaskulárnou morbiditou u detí na dialýze a po transplantácii (Journal of Renal Nutrition. - Vol. 22, No. 1 (2012), s. 143-148). je členkou úzkej pracovnej skupiny pre poruchu minerálov pri ESPN a bola spoluautorkou rozsiahlej demografickej štúdie o mapovaní poruchy kostných minerálov u európskych detí (Clinical Journal of the American Society of

		Nephrology. - Vol. 10, No. 5 (2015), s. 767-775). Predkladaný projekt OSTEOPED je logickým pokračovaním vedeckých aktivít z problematiky metabolických osteopatií v detskom veku. Úrad vlády SR, Nórsky finančný mechanizmus, SJK0017-GOL-00143-H-V2 - Názov projektu: Výskum účinku glukokortikoidov u niektorých pediatrických ochorení s cieľom zlepšenia zdravia detí; Roky realizácie: 2007-2010; Pozícia: spoluriešiteľ a zodpovedný vedúci klinickej pediatrickej časti projektu / Záver: Rezistencia na glukokortikoidy u detí s nefrotickým syndrómom môže byť determinovaná polymorfizmom MDR1 Výzva MZ SR 2005 – č. projektu 2005/1-DFNKE-01 Molekulové podklady teratogenného, metabolického a aterogénneho účinku hyperhomocysteinémie na plod a dieťa; výška grantu: 192 743,- EUR; Pozícia: zodpovedný riešiteľ / Záver: Genetická mutácia MTHFR môže mať teratogénny vplyv na vývoj VVCH obličiek a močových ciest. Výzva MZ SR 2007 - č. projektu: 2007/65-UPJS-02 - Názov projektu: Dolovanie genomických dát o vývinových defektoch; Roky realizácie: 2007 – 2011; výška grantu: 133 988,- EUR; Pozícia: zodpovedný riešiteľ / Záver: Vytvorenie mitotického a morfometrického vizualizačného grafikonu pre záznam digitálnych dát včasných vývinových anomálií raných embryí a ich implementácia do klinickej praxe. VEGA 1/0805/08 - Nové markery kardiovaskulárneho rizika u detí a mladistvých s chronickou chorobou obličiek Roky realizácie:2008-2011, Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: FGF23 a AGEs korelujú s poškodením srdca u detí na dialýze a po transplantácii obličky. VEGA 1/0715/11 - Názov projektu: Molekulovo genetická diagnostika u detí s nefrotickým syndrómom; Roky realizácie: 2011-2013; Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: U 20% detí s kortikorezistentným nefrotickým syndróm sa zistí genetická mutácia v géne NPHS2 (podocín). VEGA 1/0172/14 - Názov projektu: Sliny ako potenciálny diagnostický materiál pri monitorovaní oxidačného a karbonylového stresu vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu riziku u detí s chronickými nefropatiami; Roky realizácie: 2014 – 2016; Pozícia: hlavný riešiteľ / Záver: Slina je vhodné diagnostické médium pre diagnostiku renálnej dysfunkcie. VEGA 1/0613/17 – Názov projektu: Včasná diagnostika osteoporózy u detí a mladistvých s mentálnou anorexiou; Roky realizácie:2017-2020; Pozícia: hlavný riešiteľ / APVV - APVV-20-038305, 05/2006-04/2009 Kvalita života u pacientov s chronickou chorobou: viacúrovňový integratívny prístup - Quality of life in patients with a chronic disease: multilevel integrative approach; Pozícia: spoluriešiteľ / Záver: Funkčná disabilita u pacientov s chronickým ochorením je asociovaná s dimenziami HRQoL (komponenta fyzická PCM aj mentálna MCM) VEGA 1/4311/07 - Sledovanie dynamiky instability bedrového kĺbu u pacientov s cerebrálnou parézou pomocou ultrazvuku; 2007 – 2009; výška grantu: 6 141,00 EUR; / 7RP EK EU: NANOTest, Health-F5-2008-201335, realizácia projektu: 2008-2011, funkcia v projekte:, výška grantu: 119 552,-€ /doc. Zodpovedná riešiteľka APVV: Metabolický syndróm u adolescentov, APVV- 0447-12, realizácia projektu: 07/2013-06/2016, funkcia v projekte: zodpovedná riešiteľka, výška grantu: 162 209,- € /
	Other Projects implemented in this area	The principal investigator has been intensively involved in research of metabolic osteopathy in chronic progressive nephropathies, chronic renal failure and kidney transplantation. She has studied the role of Fibroblast Factor 23 (FGF-23) in bone-vascular disease and has highlighted the causal relationship between metabolic osteopathy and cardiovascular morbidity in children on dialysis and post-transplantation (Journal of Renal Nutrition, Vol. 1 (2012), pp. 143-148). is a member of the Working Group for a Disorder of Minerals at ESPN, and has co-authored a comprehensive demographic study on mapping bone mineral disorder in European children (Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Volume 10, No. 5 (2015), p. 767 -775). The presented project OSTEOPED is a logical continuation of scientific activities from

		the research area of metabolic osteopathies in childhood. Government Office of the SR, Norwegian Financial Mechanism, SJK0017-GOL-00143-H-V2 - Project title: Research on the effect of glucocorticoids on certain pediatric diseases in order to improve children's health; Years of implementation: 2007-2010; Position: co-researcher and responsible director of the clinical pediatric part of the project / Conclusion: Glucocorticoid resistance in children with nephrotic syndrome may be determined by the polymorphism of MDR1. Ministry of Health SR 2005 - no. Project 2005/1-DFNKE-01 Molecular background of teratogenic, metabolic and atherogenic effect of hyperhomocysteinemia on fetus and child; grant amount: EUR 192 743; Position: responsible researcher / Conclusion: Genetic mutation of MTHFR may have a teratogenic effect on the development of congenital kidney and urinary tract anomalies. Ministry of Health of the SR 2007 - no. project: 2007/65-UPJS-02 - Project title: Genomic data mining for development defects; Years of implementation: 2007 - 2011; grant amount: 133 988, - EUR; Position: responsible researcher / Conclusion: Creation of a mitotic and morphometric visualization graph for the recording of digital early embryonic developmental anomalies and their implementation into clinical practice. VEGA 1/0805/08 - New markers of cardiovascular risk in children and adolescents with chronic kidney disease Years of implementation: 2008-2011, Position: principal investigator / Conclusion: FGF-23 and AGEs might play a significant role in pathogenesis of cardiovascular complications (LVH) in children on dialysis and after kidney transplant. VEGA 1/0715/11 - Project title: Molecular genetic diagnostics in children with nephrotic syndrome; Years of implementation: 2011-2013; Position: principal investigator / Conclusion: Genetic mutation of NPHS2 gene might be present in 20% children with corticosteroid-resistant nephrotic syndrome VEGA 1/0172/14 - Project title: Saliva as a potential diagnostic material for the monitoring of oxidative and carbonyl stress in relation to cardiovascular risk in children with chronic nephropathies; Years of implementation: 2014-2016; Position: principal investigator / Conclusion: Saliva is useful biologic medium for monitoring of renal dysfunction. APVV - APVV-20-038305, 05 / 2006-04 / 2009 Quality of Life in Patients with Chronic Disease: Multilevel Integrative Approach - Multilevel Integrative Approach; Position: co-prof. / Conclusion: Functional disability in patients with chronic disorders correlate with both dimensions of HRQoL (physical PMC and mental MCM). VEGA 1/4311/07 - Monitoring the dynamics of hip joint instability in patients with cerebral palsy using ultrasound; 2007 - 2009; grant amount: EUR 6 141,00; / EU FP7: NANOtest, Health-F5-2008-201335, project implementation: 2008-2011, Grant amount: 119 552, - € / Responsible researcher APVV: Metabolic syndrome in adolescents, APVV-0447-12, project implementation: 07 / 2013-06 / 2016, function in project: responsible researcher, grant amount: 162 209, - € /
K	Analýza rizík	Predkladaná cesta riešenia ako aj očakávané výsledky zodpovedajú súčasným poznatkom a trendom v diagnostike vrodených a získaných ochorení kostného systému a v plnej miere nadväzuje na súčasné poznatky v tejto oblasti. Molekulovo-genetická diagnostika skeletálnych dysplázií a štandardizácia špecifických kostných biomarkerov pre jednotlivé vekové kategórie detí a mladistvých ako aj implementácia denzitometrického vyšetrenia DXA umožní komplexnú osteologickú diagnostiku a včasnú detekciu subklinických porúch kostného minerálu. Na podklade doterajších skúseností nepredpokladáme nízku zainteresovanosť ortopédov, endokrinológov, reumatológov a špecialistov pre genetické a dedičné metabolické poruchy, ktorí majú v odbornej starostlivosti deti s ochorením skeletu. Predkladaný projekt jednoznačne vyžaduje plné rešpektovanie a dodržanie zákona o ochrane osobných údajov pre všetkých riešiteľov.
	Risk Analysis	The presented innovative methods as well as the expected results are in line with current knowledge and trends in the diagnosis of childhood osteoporosis and metabolic osteopathies and are fully consistent with current knowledge in this field. Molecular-genetic testing and the standardization of specific bone biomarkers for

		individual age group of children and adolescents as well as the implementation of densitometry will allow early detection of subclinical bone mineral disorders. On the basis of past experiences, we do not expect low interest of orthopedic, endocrinologists, rheumatologists, and specialists of metabolic disorders in cooperation. The submitted project unambiguously requires full respect and observance of the law on the protection of personal data for all investigators.
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Predložený projekt si nekladie za úlohu vytvorenie patentu. Získané poznatky by mali byť využité v širokej pediatrickej praxi na Slovensku a na akomkoľvek klinickom pracovisku poskytujúcom liečebno-preventívnu starostlivosť o deti s poruchou kostného metabolizmu.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	The submitted project is not designed to create a patent. The findings should be used in a broad pediatric practice in Slovakia and in any clinic providing treatment-preventive care for children with bone metabolism disorder.
M	Informovanosť	Nakoľko výsledky práce budú mať vysokú relevanciu pre klinických pediatrov z rôznych subšpecializácií plánuje sa s ich zverejnením formou spoločných seminárov, prednášok na domácich aj zahraničných konferenciách a najmä publikovaním v zahraničných karentovaných časopisoch a domácich odborných periodikách. Veľkým benefitom budú prvé relevantné údaje o epidemiológii predčasnej osteoporózy u detí na Slovensku.
	Awareness	The results of the research project will be of high relevance for clinical pediatricians from various sub-specializations and will be presented in the form of joint seminars, lectures at domestic and foreign conferences, and in particular by publishing in scientific journals. Moreover, the first relevant epidemiologic data of premature osteoporosis in children in Slovakia will be obtained.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	Etická komisia NÚDCH udelila písomný súhlas s realizáciou predloženého projektu.
Anglická verzia / English version:	The Ethical Commission of NÚDCH has given written approval to the implementation of the submitted project.

Celkový a podrobný rozpočet projektu na 3 roky / Overall and detailed project budget for 3 years

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2.

Identifikačné číslo projektu / Poject ID	2018/36-LFUK-10	Žiadateľ / Applicant	Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska Fakulta
Názov projektu / Project title	Inovatívne vyšetrovacie metódy v diagnostike skeletálnych dysplázií a predčasnej osteoporózy v pediatrickej populácii Innovative Investigational Methods in the Diagnosis of Skeletal Dysplasia and Premature Osteoporosis in the Pediatric Population	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	OSTEOPED	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Pri vyplňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa!

Položky ekonomickej klasifikácie, ktoré tabuľka rozpočtu nezahrňa a sú pre financovanie Vášho projektu nevyhnutné môžete doplniť, prípadne tie, ktoré nie sú potrebné pre financovanie projektu môžete odstrániť.

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie / Economic classification of the budget classification	Položka / Item	2018			Špecifikácia položky / Item specification	2019			Špecifikácia položky / Item specification	2020			Špecifikácia položky / Item specification
		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	
600	Bežné výdavky / Current expenditure	35 173,30 €	25 168,50 €	10 004,80 €		86 481,48 €	56 413,00 €	30 068,48 €		80 636,98 €	50 568,50 €	30 068,48 €	
610 000	Mzdy / Payroll	7 400,00 €	0,00 €	7 400,00 €	mzdy riešiteľov projektu	22 240,00 €	0,00 €	22 240,00 €	mzdy riešiteľov projektu	22 240,00 €	0,00 €	22 240,00 €	mzdy riešiteľov projektu
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions	2 604,80 €	0,00 €	2 604,80 €	odvody vo výške 35,2%	7 828,48 €	0,00 €	7 828,48 €	odvody vo výške 35,2%	7 828,48 €	0,00 €	7 828,48 €	odvody vo výške 35,2%
	Osobné výdavky spolu / Personnel expenses	10 004,80 €	0,00 €	10 004,80 €		30 068,48 €	0,00 €	30 068,48 €		30 068,48 €	0,00 €	30 068,48 €	
631	Cestovné náhrady / Travel expenses	0,00 €	0,00 €	0,00 €		9 750,00 €	9 750,00 €	0,00 €		9 750,00 €	9 750,00 €	0,00 €	
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 250,00 €	1 250,00 €	0,00 €	domáce konferencie, semináre, sympóziá	1 250,00 €	1 250,00 €	0,00 €	domáce konferencie, semináre, sympóziá
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad	0,00 €	0,00 €	0,00 €		8 500,00 €	8 500,00 €	0,00 €	účasť na zahraničnej konferencii	8 500,00 €	8 500,00 €	0,00 €	účasť na zahraničnej konferencii
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications	3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €		3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €		3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €	
632 001	Energie / Energy	3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu	3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu	3 818,50 €	3 818,50 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu
632 003	Poštové služby / Postal services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
632 004	Komunikačná infraštruktúra / Communication infrastructure	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
632 005	Telekomunikačné služby / Telecommunications services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633	Materiál / Material	21 350,00 €	21 350,00 €	0,00 €		26 614,50 €	26 614,50 €	0,00 €		20 500,00 €	20 500,00 €	0,00 €	
633 001	Interiérové vybavenie / Interior equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 002	Výpočtová technika / Information technology	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 004	Prevádzkové stroje a zariadenia / Operating machines and equipment	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	mraznička laboratória	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 006	Všeobecný materiál / General material	850,00 €	850,00 €	0,00 €	drobný spotrebný materiál, kancelársky materiál	1 614,50 €	1 614,50 €	0,00 €	drobný spotrebný materiál, kancelársky materiál	500,00 €	500,00 €	0,00 €	drobný spotrebný materiál, kancelársky materiál
633 007	Špeciálny materiál / Special material	18 000,00 €	18 000,00 €	0,00 €	kity na izoláciu DNA v periférnej krvi, kity na exomové sekvenovanie, sekvenačný kit, reagentie na meranie koncentrácie DNA,....	25 000,00 €	25 000,00 €	0,00 €	kity na izoláciu DNA v periférnej krvi, kity na exomové sekvenovanie, sekvenačný kit, reagentie na meranie koncentrácie DNA,....	20 000,00 €	20 000,00 €	0,00 €	kity na izoláciu DNA v periférnej krvi, kity na exomové sekvenovanie, sekvenačný kit, reagentie na meranie koncentrácie DNA,....
633 008	Krv a krvné výrobky / Blood and blood products	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 009	Literatúra / Literature	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 010	Pracovné odevy, obuv a pracovné pomôcky / Occupational clothing, footwear and protection equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 013	Softvér / Software	1 500,00 €	1 500,00 €	0,00 €	softvér	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	

634	Dopravné / Transport expenditure	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 001	Palivo, mazivá, oleje / Fuels, lubricants, oils	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 002	Automobilové služby / Car services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 003	Poistenie vozidiel / Car insurance	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 005	Karty, diaľničné známky / Cards, vignettes	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635 009	Údržba softvéru / Maintenance of software	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636	Nájomné / Pay a rent	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636 001	Nájomné budov, objektov alebo ich častí / Rent on buildings, objects or parts thereof	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636 002	Nájom prevádz. strojov a zariadení / Rental services of operating machinery and equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637	Služby / Services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		16 230,00 €	16 230,00 €	0,00 €		16 500,00 €	16 500,00 €	0,00 €	
637 001	Skolenia, semináre / Training, seminars	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 003	Propagácia / Promotional activities	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 004	Všeobecné služby / Universal services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		4 790,00 €	4 790,00 €	0,00 €	Sekvenačná služba na prístroji Hiseq 2500	3 500,00 €	3 500,00 €	0,00 €	publikácie a anglické korektúry
637 005	Špeciálne služby / Special services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 012	Poplatky a odvody / State charges and duties	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 015	Poistenie majetku / Property insurance	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 016	Finančný prídelt do sociálneho fondu / Financial allocation to the Social Fund	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 026	Odmeny a príspevky / Remuneration and allowances	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 027	Odmeny zamestnancov mimoradovného pomeru / Compensation of employees outside the working environment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		11 440,00 €	11 440,00 €	0,00 €	IT služby, zber údajov, aktívne vyhľadavanie pacientov, vytvorenie databázy pacientov, štatistické spracovanie výsledkov, analýza, aplikácia a prezentácia výsledkov, projektové semináre, náklady na konzultačné služby	13 000,00 €	13 000,00 €	0,00 €	IT služby, zber údajov, štatistické spracovanie výsledkov, analýza, aplikácia a prezentácia výsledkov, projektové semináre
637 035	Dane / Taxes	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures	31 500,00 €	31 500,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
711 003	Obstaranie softvéru / Procurement of software	3 600,00 €	3 600,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 002	Nákup výpočtovej techniky / Purchase of computer equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 004	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment	27 900,00 €	27 900,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 005	Nákup špeciálnych strojov a zariadení / Purchase of special machinery and equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	56 668,50 €	56 668,50 €	0,00 €		56 413,00 €	56 413,00 €	0,00 €		50 568,50 €	50 568,50 €	0,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	66 673,30 €	56 668,50 €	10 004,80 €		86 481,48 €	56 413,00 €	30 068,48 €		80 636,98 €	50 568,50 €	30 068,48 €	

INFO:

Z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom možno použiť na zabezpečenie služieb maximálne 20 %

Z dotácie poskytovateľa možno použiť na režijné náklady maximálne 7 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom

Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.

kapitálove výdavky	19,25%	celkova dotácia 3 roky	163 650,00 €
služby	20,00%		
réžia	7,00%		
spolu financovanie	30,00%	rozpočet 3 roky	233 791,76 €